

SÉRIE A, N° 204

N° D'ORDRE :

228

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

PAR

R. FIRMENICH

Ingénieur chimiste
diplômé de l'École Polytechnique de Zürich

1^{re} THÈSE. — CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ANESTHÉSQUES
LOCAUX.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 30 avril 1930, devant la Commission d'Examen.

M. GABRIEL BERTRAND . . . *Président*

M^{me} RAMART-LUCAS.

M. H. MOUTON. } *Examineurs*

PARIS (V^e)

LES PRESSES UNIVERSITAIRES DE FRANCE

49, Boulevard Saint-Michel, 49

SÉRIE A, N° 204

N° D'ORDRE :

228

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

PAR

R. FIRMENICH

Ingénieur chimiste

diplômé de l'École Polytechnique de Zürich

1^{re} THÈSE. — CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ANESTHÉSQUES
LOCAUX.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 30 avril 1930, devant la Commission d'Examen.

M. GABRIEL BERTRAND . *Président*

M^{me} RAMART-LUCAS. . . } *Examineurs*
M. H. MOUTON. . . }

PARIS (V^e)

LES PRESSES UNIVERSITAIRES DE FRANCE

49, Boulevard Saint-Michel, 49

1930

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyen C. MAURAIN, *Professeur*, Physique du globe.
Doyens honoraires P. APPELL, M. MOLLIARD.

Prof. honoraires {
 A. JOANNIS.
 H. LE CHATELIER.
 H. LEBESGUE.
 A. FERNBACH.
 A. LEDUC.
 E. HÉROUARD.

Emile PICARD . . . Analyse supérieure et algèbre supérieure.
 G. KOENIGS . . . Mécanique physique et expérimentale.
 E. GOURSAT . . . Calcul différentiel et calcul intégral.
 P. JANET . . . Electrotechnique générale.
 F. WALLERANT . . . Minéralogie
 P. PAINLEVÉ . . . Mécanique analytique et mécanique céleste.
 Gabriel BERTRAND . . . Chimie biologique.
 M^{me} P. CURIE . . . Physique générale et radioactivité.
 M. CAULLERY . . . Zoologie (Evolution des êtres organisés).
 G. URBAIN . . . Chimie générale.
 Emile BOREL . . . Calcul des probabilités et Physique mathém.
 L. MARCHIS . . . Aviation.
 Jean PERRIN . . . Chimie physique.
 Rémy PERRIER . . . Zoologie (Enseignement P. C. N.).
 H. ABRAHAM . . . Physique.
 M. MOLLIARD . . . Physiologie végétale.
 E. CARTAN . . . Géométrie supérieure.
 L. LAPICQUE . . . Physiologie générale.
 E. VESSIOT . . . Théorie des fonctions et théories des trans-
 formations.

Professeurs

A. COTTON . . . Physique générale.
 J. DRACH . . . Application de l'analyse à la géométrie.
 Charles FABRY . . . Physique.
 Charles PÉREZ . . . Zoologie.
 Léon BERTRAND . . . Géologie structurale et géologie appliquée.
 R. LESPIEAU . . . Théories chimiques.
 E. RABAUD . . . Biologie expérimentale.
 P. PORTIER . . . Physiologie comparée.
 E. BLAISE . . . Chimie organique.
 P.-A. DANGEARD . . . Botanique.
 Paul MONTEL . . . Mécanique rationnelle.
 P. WINTREBERT . . . Anatomie et histologie comparées.
 O. DUBOSQ . . . Biologie maritime.
 G. JULIA . . . Mathématiques générales.
 A. MAILHE . . . Etude des combustibles.
 L. LUTAUD . . . Géographie physique et géologie dynamique.
 Eugène BLOCH . . . Physique théorique et physique céleste.
 Henri VILLAT . . . Mécanique des fluides et applications.
 Ch. JACOB . . . Géologie.
 P. PASCAL . . . Chimie minérale.
 Léon BRILLOUIN . . . Théories physiques.
 V. AUGER . . . Chimie appliquée.
 E. ESCLANGON . . . Astronomie.



E. PÉCHARD . . . Chimie (Enseign^t P. C. N.).
 M. GUICHARD . . . Chimie minérale.
 A. GUILLET . . . Physique.
 C. MAUGUIN . . . Minéralogie.
 L. BLARINGHEM . . . Botanique.
 A. MICHEL-LÉVY . . . Pétrographie.
 A. DERREIMS . . . Géologie
 A. DENJOY . . . Calcul différ. et intégral.
 H. BÉNARD . . . Physique (P. C. N.)
 E. DARMOIS . . . Physique.
 G. BRUHAT . . . Physique.
 H. MOUTON . . . Chimie physique.

L. JOLEAUD . . . Paléontologie.
 M. JAVILLIER . . . Chimie biologique.
 A. DUFOUR . . . Physique (P. C. N.).
 F. PICARD . . . Zoologie (Evolution des
 êtres organisés).
 ROBERT-LÉVY . . . Zoologie.
 L. DUNOYER . . . Optique appliquée.
 A. GUILLIERMOND . . . Botanique (P. C. N.).
 A. DEBIERNE . . . Radioactivité.
 M. FRÉCHET . . . Calcul des Probabilités et
 Physique mathémat.

Secrétaire A. PACAUD.

Ce travail a été exécuté au Laboratoire de Chimie Thérapeutique de l'Institut Pasteur de Paris, à l'instigation et sous la haute direction de Monsieur le Professeur Ernest Fourneau. Nous sommes heureux de lui exprimer ici nos plus vifs remerciements ; il a été pour nous le Maître le plus bienveillant et le guide le plus éclairé et n'a cessé de nous prodiguer les conseils et les encouragements.

Nous dirons aussi notre gratitude à Monsieur Jacques Tréfouël, Chef des travaux du Laboratoire de M. Fourneau, et à Madame Jacques Tréfouël, qui nous ont toujours donné tout leur dévouement et leur amicale bienveillance.

Nous remercions également Mademoiselle G. Benoit, dont la collaboration nous fut extrêmement précieuse, et Mademoiselle J. Lévy, Chef du Laboratoire de M. le Professeur Tiffeneau à la Faculté de Médecine, qui a bien voulu se charger des essais pharmacologiques.

A MONSIEUR GABRIEL BERTRAND

Membre de l'Institut
Professeur de Chimie Biologique à la Faculté des Sciences

A MON MAITRE

MONSIEUR ERNEST FOURNEAU

Membre de l'Académie de Médecine
Chef de Service à l'Institut Pasteur de Paris

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DES ANTIQUITES PREHISTORIQUES

PAR M. L. LAFITE

DE LA FACULTE DES LETTRES DE BORDEAUX

PARIS, 1900

A MES CHERS PARENTS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551827_0018

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ANESTHÉSIIQUES LOCAUX

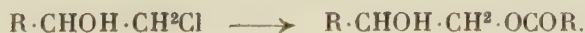
DÉRIVÉS DES AMINO-ALCOOLS A FONCTION ALCOOLIQUE PRIMAIRE

PARTIE THÉORIQUE

Le nombre des amino-alcools à fonction alcoolique primaire connus est relativement faible, car il n'y a qu'une méthode générale qui permette de les obtenir : c'est celle de Gault ⁽¹⁾, qui consiste à réduire les éthers d'amino-acides ; encore cette méthode ne fournit-elle que des bases tertiaires, car la réduction des amino-éthers possédant un ou deux hydrogènes à l'azote s'accompagne du départ de la fonction aminée.

M. Fourneau et M^{me} Ramart-Lucas ⁽²⁾ avaient bien essayé de préparer des alcalamines à fonction alcoolique primaire, mais ils n'y ont réussi que dans un cas. Ils n'ont, du reste, pas isolé l'amino-alcool lui-même, mais seulement son dérivé benzoylé. Leur méthode, très judicieuse, bien qu'ayant échoué, est la suivante :

Une halohydrine possédant l'halogène au bout de la chaîne est traitée par un sel alcalin d'acide organique : acétate, benzoate, etc. On obtient ainsi l'éther (acétique, benzoïque) d'un glycol



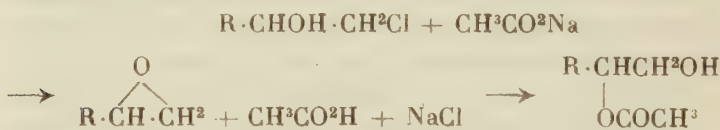
⁽¹⁾ GAULT, *C. R.*, **145**, 126 (1907).

⁽²⁾ E. FOURNEAU et M^{me} RAMART-LUCAS, *Bt.* (4), t. **27**, p. 550 (1920).

A l'aide du chlorure de thionyl (méthode de Darzens⁽¹⁾) on remplace OH par Cl. On substitue ensuite un reste aminé à Cl et on saponifie la fonction éther.



Comme nous l'avons dit, M. Fourneau et M^{me} Ramart se sont arrêtés à l'avant-dernière étape de cet ensemble de réactions. Or, quand on a effectué cette série d'opérations on s'aperçoit qu'on retrouve généralement le même amino-alcool que si l'on avait traité la chlorhydrine primitive par une amine, c'est-à-dire un amino-alcool à fonction alcoolique secondaire. Les auteurs expliquent cette anomalie en supposant qu'il se fait intermédiairement un oxyde d'éthylène avec libération d'acide organique, et que ce dernier agit sur l'oxyde d'éthylène formé pour donner l'éther d'un glycol dont la fonction alcoolique libre est primaire :



Cependant, dans un cas particulier où il s'agissait d'une chlorhydrine où les fonctions alcooliques et halogénée n'étaient pas fixées sur des carbones voisins (type : $\text{R} \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CH}^2\text{CH}^2\text{Cl}$), M. Fourneau et M^{me} Ramart ont bien obtenu l'éther cherché, c'est-à-dire celui qui provenait d'une réaction normale : $\text{R} \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CH}^2 \cdot \text{OCOR}$; ils ont pu ensuite passer au dérivé aminé à fonction alcoolique primaire, benzoylé ou acétylé. Faute de substance ils n'ont pas isolé l' amino-alcool libre.

On peut donc supposer que dans des cas semblables, la formation d'oxyde d'éthylène étant rendue difficile par l'éloignement de l'halogène et de l'oxyhydrile, il est possible d'obtenir les amino-alcools à fonction alcoolique primaire. Comme les chlorhydrines du type : $\text{R} \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CH}^2 \cdot \text{CH}^2 \cdot \text{Cl}$ sont faciles

(¹) G. DARZENS, *Ch. Z.*, **35**, 634 (1911).

à préparer en partant de la chloropropaldéhyde ⁽¹⁾ la méthode aurait donc un certain degré de généralisation.

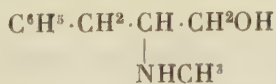
En dehors de ces deux méthodes il n'y a que des cas particuliers comme, par exemple, celui de l'amino-éthanol, celui de l'amino-propanol-1-3, etc., qui se préparent à l'aide d'halohydrines et qui possèdent déjà une fonction alcoolique primaire. Cependant, comme nous venons de le voir, il n'est pas suffisant que cette dernière condition soit réalisée, car alors tout se bornerait à trouver une méthode pour préparer les chlorhydrines de la forme générale : $R \cdot CHCl \cdot CH^2OH$. M. Tiffeneau et E. Fourneau ⁽²⁾ ont montré que, même dans ce cas, il se fait des amino-alcools à fonction alcoolique secondaire à cause de la formation préalable des oxydes d'éthylène, ces derniers s'ouvrant toujours dans le même sens.

Faute donc de méthodes générales nombreuses de préparation, les amino-alcools à fonction alcoolique primaire ont été peu étudiés physiologiquement. Or, il y a au moins trois ordres de substances, soit provenant des amino-alcools, soit amino-alcools eux-mêmes, qui possèdent une réelle valeur physiologique, ce sont :

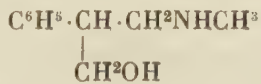
1° Les éthers benzoïques ou amino-benzoïques des amino-alcools, parmi lesquels figurent les anesthésiques locaux les plus employés ;

2° Les cholines (on connaît fort peu de cholines à fonction alcoolique primaire) ;

3° Les substances sympathomimétiques du groupe de l'éphédrine et de l'adrénaline. Et, pour ne considérer que ce dernier cas, une application particulièrement intéressante pour une méthode fournissant les amino-alcools à fonction alcoolique primaire serait, en effet, celle qui conduirait aux deux isomères suivants de l'éphédrine :



I



II

⁽¹⁾ E. FOURNEAU et M^{me} RAMART, Bl. [4], t. 25, p. 366 (1919).

⁽²⁾ M. TIFFENEAU et E. FOURNEAU, Bl. [4], t. 15, p. 19 (1914).

Pour obtenir I, M. Ribas, dans le laboratoire de M. E. Fourneau (recherches encore inédites) a fait plusieurs essais pour remplacer dans l'éther chloré



Cl par NHCH^3 dans le but de détacher ensuite OC^2H^5 , mais il a toujours obtenu l'éther oxyde de l'alcool cinnamique :



c'est-à-dire que l'amine enlève purement et simplement HCl .

Pour obtenir II, plusieurs voies s'ouvraient devant nous. La première consistait à réduire l'éther phénylmalonique pour préparer le glycol correspondant, à passer de celui-ci à la chlorhydrine, puis à l'amino-alcool. La réduction de l'éther phényl-malonique ne nous ayant fourni que du phényl-éthanol, nous nous sommes adressés à l'éther tropique $\text{C}^6\text{H}^5 \cdot \text{CH}(\text{CH}^2\text{OH}) \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{C}^2\text{H}^5$ dont l'acide a été gracieusement mis à notre disposition par M. Roques. Mais la réduction de cet éther ne donne pas trace du glycol cherché; elle semble ne fournir qu'un alcool primaire et de l'éther phénylacétique.

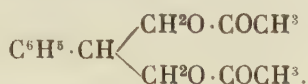
Une autre voie est la suivante. L'éther oxyde dibutylique de la glycérine $\text{CHOH}(\text{CH}^2 \cdot \text{O} \cdot \text{C}^4\text{H}^9)^2$ fournit le chlorure correspondant. Nous avons fait agir ce dernier sur le bromure de phényl magnésium dans l'espoir d'obtenir le diéther du glycol : $\text{C}^6\text{H}^5 \cdot \text{CH}(\text{CH}^2\text{OC}^4\text{H}^9)^2$. Mais, même en chauffant sans solvant à une température élevée, le produit obtenu est encore en grande partie chloré.

Nous avons alors pris connaissance de travaux de Prins (1), qui nous ont donné beaucoup d'espoir. Ces recherches portent sur le mécanisme de l'action du formol sur les doubles liaisons ($\text{C} = \text{O}$; $\text{C} = \text{C}$; $\text{C} = \text{NH}$).

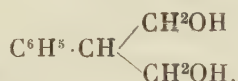
Action du formol sur le styrolène. -- En faisant agir le formol sur le styrolène en solution acétique en présence d'acide

(1) J. PRINS, C. 1918, I, 168 ; *Ch. Weekblad*, 14, 942 ; C. 1919, III, 1001 ; *Köhning. Akad. von Wentensch. Amst. Wisk. en Nakt. Afd.*, 27, 1496 ; C. 1920, I, 424 ; *Ch. Weekblad*, 16, 1510.

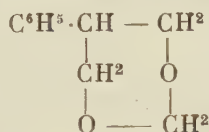
sulfurique, Prins a obtenu l'acétate d'un glycol auquel il attribue la formule symétrique :



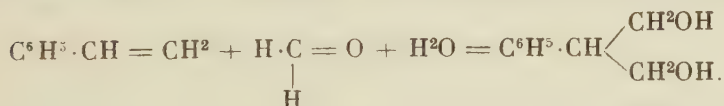
Cet éther acétique saponifié fournit, d'après lui, le glycol correspondant :



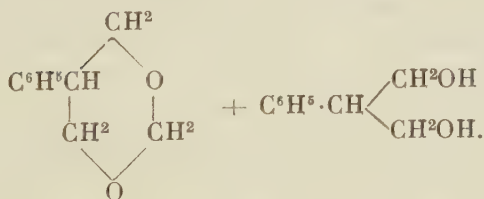
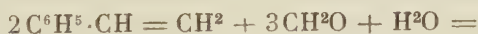
En même temps que l'acétate on obtient un éther oxyde (formal interne) :



de telle sorte que la réaction pourrait être représentée ainsi :



ou



Prins fait remarquer que la fixation du formol pourrait également se faire ainsi : $\text{C}^6\text{H}^5 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CH}^2 \cdot \text{CH}^2\text{OH}$, mais il ne la croit pas vraisemblable. Ce glycol, en effet, d'après lui, traité par l'anhydride acétique, devrait fournir l'éther acétique de l'alcool cinnamique et non pas un éther diacétique. Prins ne donne pas, du reste, d'autre raison à l'appui de la formule qu'il propose.

Le glycol $C^6H^5.CHOH.CH^2.CH^2OH$ a été préparé, d'autre part, par Rupe (1) en réduisant le corps suivant :



par l'hydrogène en présence de nickel. Rupe a préparé le dérivé dibenzoylé de ce glycol ; il fond à 51° .

Or, quand on suit les indications de Prins on trouve effectivement un formal, et un éther acétique correspondant tout à fait à celui qui a été trouvé par lui, mais on peut isoler également une assez grande quantité d'alcool cinnamique après saponification. Cet alcool a été parfaitement caractérisé par nous et sa présence prouve déjà la présence d'un glycol à formule linéaire. Mais il y a d'autres preuves :

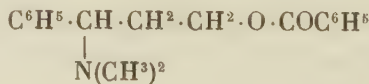
1° Le dibenzoylé obtenu par Rupe fondait à 51° , comme nous l'avons dit ; or, on obtient le même dérivé dibenzoylé à partir du glycol de Prins.

2° La synthèse du glycol a été réalisée en partant d'une chlorhydrine préparée par E. Fourneau et M^{me} Ramart (2)



obtenue par eux en traitant le chloropropaldéhyde par le bromure de phénylmagnésium, ce qui ne laisse aucun doute sur la constitution de cette chlorhydrine. Le mono-benzoylé du glycol, obtenu en traitant la chlorhydrine par le benzoate de soude, benzoylé plus profondément, produit un dibenzoyl fondant comme celui de Rupe à 51° .

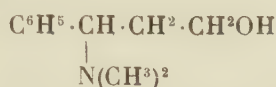
3° En traitant le dérivé monobenzoylé du glycol par le chlorure de thionyle, puis par la diméthylamine, E. Fourneau et M^{me} Ramart-Lucas ont obtenu, comme nous l'avons vu également, l'amino-alcool benzoylé



(1) H. RUPE, *Helv. Act.*, **4**, 483 (1921).

(2) E. FOURNEAU, *J. Pharm. et Chim.* (6), **25**, 599 (1907) ; E. FOURNEAU et M^{me} RAMART : *Bl.* (4), **27**, 550 (1920).

Or, on obtient le même benzoylé en partant du glycol de Prins. Ce glycol est traité par HCl, ce qui donne la chlorhydrine $C^6H^5 \cdot CHCl \cdot CH^2 \cdot CH^2OH$; celle-ci est traitée par la diméthylamine et on obtient la base

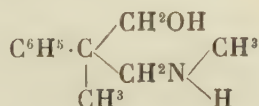


non isolée par E. Fourneau et M^{me} Ramart. Par benzoylation, cet amino-alcool donne le même benzoylé que celui qui a été obtenu par E. Fourneau et M^{me} Ramart.

Nous ferons remarquer, en passant, que le dérivé monométhylaminé correspondant à la chlorhydrine obtenue avec le glycol de Prins est un isomère de l'éphédrine possédant la fonction aminée en alpha par rapport au noyau benzénique. Selon toute vraisemblance, elle ne devait posséder aucune des propriétés physiologiques de l'éphédrine ; c'est ce que nous avons constaté.

En tous les cas, la méthode de Prins est très intéressante pour obtenir des glycols et, par conséquent des amino-alcools, en partant de substances à fonction éthylénique. Comme ces derniers sont obtenus par déshydratation des alcools on peut, à l'aide d'un alcool déterminé, obtenir le glycol, puis l' amino-alcool possédant un carbone de plus que l'alcool primitif. Mais ce qui fait, avant tout, l'intérêt de cette méthode, c'est que les amino-alcools obtenus possèdent la fonction aminée et la fonction alcoolique en position 1-3, ce qui est une condition essentielle pour que les sels des dérivés benzoylés soient neutres au tournesol et bien supportés en injection.

Quoi qu'il en soit, n'arrivant pas à préparer l'isomère de l'éphédrine que nous cherchions, nous avons essayé, tout au moins, d'obtenir l'un de ses homologues supérieurs :



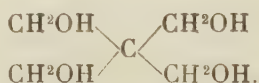
possédant, comme l'éphédrine, une fonction aminée secon-

daire en beta, mais différant profondément de l'éphédrine par la présence d'une fonction alcoolique primaire. Nous fûmes ici plus heureux et nous sommes arrivés à préparer cet amino-alcool en partant de l'aldéhyde hydratropique en nous appuyant sur les travaux de Tollens et de Lieben sur les condensations du formol avec les aldéhydes (1).

Condensation du formol avec les aldéhydes. — En 1889, Tollens (2) constata qu'une solution de formol (en excès) et d'acétaldéhyde ne donne pas, sous l'influence des alcalis dilués l'aldéhyde alpha ou beta-oxypropionique

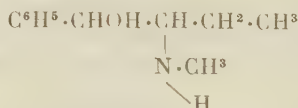


que l'on pouvait attendre, mais un produit de condensation plus élevé, cristallisé, contenant 4 groupes hydroxyles : la penta-érythrite jusqu'alors inconnue pour laquelle il établit la constitution suivante :



La formaldéhyde ne réagit donc pas seulement comme une aldéhyde ordinaire mais sous forme de son hydrate $\text{CH}^2(\text{OH})^2$, le méthylèneglycol, qui lui-même détache facilement un hydroxyle quand il est mis en réaction avec un corps possédant un ou des atomes d'hydrogène remplaçables, tels que ceux fixés

(1) Nous ferons remarquer que l'un des isomères de cet amino alcool, homologue de l'éphédrine, qui en possède tout à fait la structure, la base



a été préparée par E. Fourneau et Ch. E. Barrelet (Bl., [4], 47, 72 (1930).) Cette base est beaucoup moins active que l'éphédrine, et, en la comparant à la nôtre, nous pourrions, faute d'avoir l'isomère de l'éphédrine lui-même, voir l'influence d'une fonction alcoolique primaire.

(2) TOLLENS et S. WYGAND ; A. 265, 316 (1891).

sur un carbone en position alpha par rapport à une fonction $C = O$ ⁽¹⁾. En outre, la formaldéhyde, étant un réducteur puissant, réduit la fonction aldéhydique de l'acétaldéhyde en se transformant en acide formique.

Après avoir étudié l'action du formol sur diverses aldéhydes et cétones aliphatiques en présence de baryte (aldéhydes propylique ⁽²⁾, isobutylique ⁽³⁾, isovalérianique ⁽⁴⁾ ; acétone ⁽⁵⁾, acide lévulique ⁽⁶⁾, Tollens établit la loi suivante ⁽⁷⁾ :

Quand on condense la formaldéhyde avec une aldéhyde quelconque, il se fixe sur cette dernière autant de groupes CH^2OH qu'il y a d'atome d'hydrogène libres sur le carbone en position alpha par rapport au groupe aldéhydique. L'aldéhyde est ensuite réduite elle-même pour fournir l'alcool correspondant. Deux hydroxyles rapprochés peuvent encore réagir avec une nouvelle molécule de formaldéhyde pour former un éther méthylénique (formal interne),

Les travaux de Tollens et de ses élèves ont été repris et complétés à peu près à la même époque dans les laboratoires de Lieben, par Just, Franke, Fossek, Neustätter, Meyersberg, Koch, Zerner, Wessely, Hackliger et d'autres ⁽⁸⁾. Ces derniers ont en outre étudié la condensation aldolique sur les aldéhydes supérieures. Le mécanisme de la réaction est le même ; mais tandis que le formol a la facilité de se condenser plusieurs fois sur le même carbone, pour ses homologues supérieurs la réaction est plus simple. C'est toujours le carbone en position alpha de la nouvelle molécule additionnée qui, dans tous les cas, est le siège de la condensation.

Après les travaux de Lieben et de son école qui s'étendent

⁽¹⁾ Il ne paraît pas nécessaire d'admettre, comme Tollens, la formation de ce glycol du méthylène, mais plus simplement de voir là le mécanisme normal d'une condensation aldolique, par transposition d'un atome d'hydrogène.

⁽²⁾ TOLLENS et APPEL, A. **276**, 75 (1893).

⁽³⁾ TOLLENS et APPEL, A. **289**, 36 (1896).

⁽⁴⁾ TOLLENS et v. MARLE, B., **36** (1896).

⁽⁵⁾ TOLLENS et APPEL, A., **289**, 47 (1896).

⁽⁶⁾ TOLLENS et RAVE, A., **276**, 69 (1893).

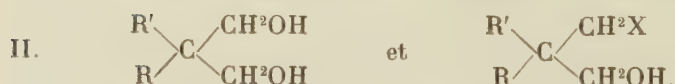
⁽⁷⁾ TOLLENS et APPEL, B., **27**, 1087 (1894).

⁽⁸⁾ A. LIEBEN et ses collaborateurs, M., **17**, (1896), **18** (1897), **19** (1898), **20** (1899), **21** (1900), **22** (1901).

jusqu'en 1907, nous n'avons trouvé que des données isolées sur la condensation du formol avec les aldéhydes, sans nouvel essai d'application méthodique, et nous ne trouvons à signaler que le travail de Hobson Milles ⁽¹⁾ sur la condensation du formol avec l'aldéhyde hydratropique ⁽²⁾.

Tollens, Lieben et leur élèves se sont bornés à la préparation des alcools ou des glycols mais ne se sont pas servi de ces matières premières pour préparer les amino-alcools.

En définitive, nous avons appliqué à la préparation des amino-alcools à fonction alcoolique primaire deux méthodes de préparation de glycols, fournissant, soit des glycols diprimaires, soit des glycols primaires secondaires, connus du reste depuis longtemps, et susceptibles d'un emploi étendu. Ces deux méthodes mettent en œuvre le formol qu'on fait agir soit sur des carbures éthyléniques, soit sur des aldéhydes disubstituées dans la position 2. Les deux types de glycols (par conséquent d' amino-alcools) dont il s'agit ont pour formule générale :



Nous avons eu l'occasion de préciser les conditions de préparation des glycols, de leur transformation en bromhydrines. Nous avons préparé un certain nombre de dérivés benzoylés pour pouvoir étudier leurs propriétés anesthésiques. et enfin nous avons préparé un isomère et un homologue d'un autre

(1) HOBSON MILLES and LESLIE BAINS, *Soc.*, **127**, 2502 (1925).

(2) NOTE : La condensation du formol avec les cétones aliphatiques a aussi été l'objet de quelques recherches isolées : 1) Les usines F. BAYER ont pris un brevet pour la fabrication de $\text{CH}^2\text{OH} \cdot \text{CH}^2 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}^3$ et $\text{CH}^3 (\text{CH}^2\text{OH}) \cdot \text{CH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}^3$ par condensation du formol avec l'acétone et l'éthyméthyl-cétone (D. R. P. 223. 207; Friedl. X, 1007 (1910)); 2) MANNICH et BORSE (B. 56, 833, (1923)) ont condensé la formaldéhyde avec la cyclohexanone et le cyclopentanone et ont observé l'application des lois établies.

isomère de l'éphédrine, complétant ainsi peu à peu la collection de ces corps dont plusieurs sont déjà connus et dont la plupart ont été préparés par M. Fourneau ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ E. FOURNEAU, *J. Pharm. et Chim.*, (6), **20**, 481 (1904) ; **25**, 593 (1907).

E. FOURNEAU et RIBAS, *loc. cit.*

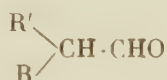
E. FOURNEAU et Ch. E. BARRELET, *loc. cit.*

PARTIE EXPÉRIMENTALE

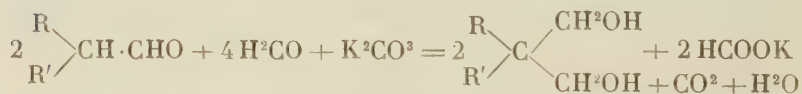
Préparation d'amino-alcools à fonction alcoolique primaire et de leurs éthers benzoyles (anesthésiques locaux) ⁽¹⁾

I. — PRÉPARATION DE GLYCOLS DIPRIMAIRES

Comme nous le disions dans l'introduction, nous avons employé pour la préparation des glycols la condensation du formol (en excès) avec les aldéhydes du type



en solution aqueuse et alcoolique en présence de carbonate de potasse. Il est nécessaire de chauffer le mélange à ébullition pendant 12 à 18 heures pour que la réaction soit terminée. Nous avons ainsi obtenu avec un rendement variant de 80 à 90 % une série de glycols 1, 3 dont les représentants inférieurs seulement sont déjà connus. Le schéma de la réaction est le suivant :



⁽¹⁾ *Matières premières* : Nous avons utilisé comme matières premières l'aldéhyde hydratropique et quelques aldéhydes aliphatiques. Parmi ces dernières, plusieurs ne sont pas encore décrites dans la littérature mais nous ont été aimablement fournies par la Maison Naef C^{ie}, à Genève, à qui nous adressons nos remerciements. D'autres ont été préparées par nous-mêmes, comme nous le dirons plus bas.

Ces glycols sont tous des corps bien définis, à point de fusion net qui cristallisent en belles aiguilles dans un mélange d'éther de pétrole et de benzène.

Ils distillent dans le vide sans décomposition ; les distillats sont tout d'abord des huiles très visqueuses, qui se prennent peu à peu en masse compacte et cristalline. Il est curieux de remarquer qu'en chauffant ces glycols sous la pression normale, ils se décomposent avec départ de formol. Il se fait probablement la réaction suivante :

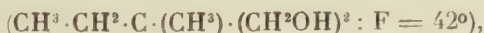


Ils sont solubles dans l'eau (cette solubilité est très grande pour les glycols en C⁵ et C⁶ mais diminue considérablement dès que l'on arrive en C¹⁰, C¹¹, etc.), très solubles dans l'alcool et l'éther.

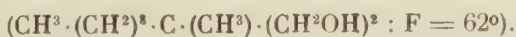
Dans la série grasse le point de fusion est élevé au début



puis tombe brusquement avec l'augmentation du poids moléculaire

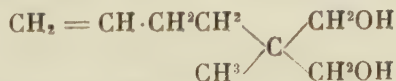


pour croître alors lentement

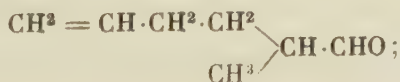


L'éthyl-2, méthyl-2, propanediol-1,3 est hygroscopique. Cette propriété ne se retrouve pas chez les homologues sauf chez le butenyl-2, méthyl-2, propanediol-1,3 (voir ci-dessous).

Nous avons en outre préparé par la même méthode le glycol

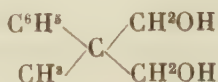


en partant de l'aldéhyde



la réaction s'est passée normalement, ce qui montre bien qu'en solution aqueuse le formol n'a pas d'action sur la double liaison ⁽¹⁾.

a) Préparation du Phényl-2, méthyl-2, propanediol-1,3



(déjà décrit par Hobson Milles et Leslie Bains ⁽²⁾.)

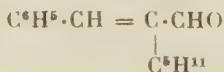
Aldéhyde hydratopique PM. 134.....	40 grammes
Formol à 40 %	70,2 cm ³
Eau	58 cm ³
Carbonate de potasse	21,8 gr.

On chauffe le mélange à reflux au bain-marie pendant 13 heures après l'avoir additionné d'un peu d'alcool (environ 50 cm³) pour obtenir à chaud un mélange homogène, ce qui dispense de l'agitation. Puis on chasse l'alcool dans le vide et on laisse reposer. Le glycol se sépare à l'état cristallin ; on l'essore et on le recrystallise dans le benzène : F = 87°. Ce glycol est distillable et passe à 180-185° sous 15 mm. Rendement = 40,9 gr. soit 83 % de la théorie.

Analyse :

0,1444 gr. Subst. :	0,4877 gr. CO ₂ ;	0,1474 gr. H ₂ O.
C ¹⁰ H ¹⁴ O ₃ , C % :	calculé : 72,29 ;	trouvé : 72,12
H % :	calculé : 8,43 ;	trouvé : 8,67.

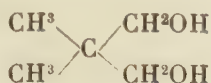
⁽¹⁾ Une autre preuve de cette affirmation : L'aldéhyde α -amyl-cinnamique



ne réagit pas avec le formol. Il n'y a pas de condensation. On récupère l'aldéhyde intacte.

⁽²⁾ HOBSON MILLES et LESLIE BAINS, *Soc.*, **127**, 2502 (1925).

b) Préparation du Diméthyl-2-2, propanediol-1,3



(déjà décrit par Appel et Tollens ⁽¹⁾.)

Aldéhyde isobutyrique PM. 72	10 grammes
Formol à 40 %	33 cm ³
Eau	27 cm ³
Carbonate de potasse	10 grammes

Même mode opératoire que dans l'essai précédent. Après avoir chassé l'alcool, le glycol ne se sépare pas à l'état cristallin mais forme sur l'eau une couche visqueuse que l'on extrait à l'éther.

Le glycol distille à 135-140° sous 70 mm. et cristallise par refroidissement. Recristallisé dans le benzène il fond à 127°.

Rendement : 8,7 gr. soit 60,2 % de la théorie.

C'est ici le seul cas où nous ayons obtenu un rendement si bas. Ceci provient du fait que ce glycol est très soblule dans l'eau, donc très difficile à extraire. Les points d'ébullition et de fusion étant très rapprochés, et le glycol se prenant très rapidement en masse, nous avons été obligés, à plusieurs reprises durant la distillation, de chauffer le ballon condenseur et une certaine quantité de produit fut entraîné par le vide.

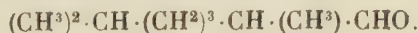
c) Préparations de quelques nouveaux glycols diprimaires, homologues du diméthyl-2,2, propanediol-1,3. — En appliquant la même méthode et dans des conditions identiques nous avons condensé le formol avec les aldéhydes suivantes :

1° Méthyl-2, butanal-1 : $\text{C}^2\text{H}^5 \cdot \text{CH} \cdot (\text{CH}^3) \cdot \text{CHO}$.

2° Méthyl-2, hexanal-1 : $\text{C}^4\text{H}^9 \cdot \text{CH} \cdot (\text{CH}^3) \cdot \text{CHO}$.

3° Méthyl-2, heptanal-1 : $\text{C}^5\text{H}^{11} \cdot \text{CH} \cdot (\text{CH}^3) \cdot \text{CHO}$.

4° Méthyl-2, méthyl-7, heptanal-1 :



⁽¹⁾ APPEL et TOLLENS, *A.*, **289**, 38 ; *B.*, **27**, 1087 (1894).

TABLEAU I
Glycols diprimaires

N°	Aldéhydes	Eb.	Glycols	Eb.	F.	Rendement
1	$\begin{array}{c} \text{C}^6\text{H}^5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH} \cdot \text{CHO} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}^3 \end{array}$	95-97° 19 mm.	⁽¹⁾ $\begin{array}{c} \text{C}^6\text{H}^5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}^3 \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}^*\text{OH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}^*\text{OH} \end{array}$	180-185° 15 mm.	87°	83 %
2	$\begin{array}{c} \text{CH}^3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH} \cdot \text{CHO} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}^3 \end{array}$	63° 741 mm.	⁽²⁾ $\begin{array}{c} \text{CH}^3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}^3 \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}^*\text{OH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}^*\text{OH} \end{array}$	135-140° 70 mm.	127°	60,2 %
3	$\begin{array}{c} \text{CH}^3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH} \cdot \text{CHO} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}^2\text{H}^5 \end{array}$	85-90° 745 mm.	⁽³⁾ $\begin{array}{c} \text{CH}^3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}^2\text{H}^5 \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}^*\text{OH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}^*\text{OH} \end{array}$	115-120° 19 mm.	42° hygroscopique	60,8 %
4	^(*) $\begin{array}{c} \text{CH}^3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH} \cdot \text{CHO} \\ \diagdown \quad \diagup \\ n\text{-C}^4\text{H}^9 \end{array}$	141° 725 mm.	$\begin{array}{c} \text{CH}^3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ n\text{-C}^4\text{H}^9 \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}^*\text{OH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}^*\text{OH} \end{array}$	130-132° 15 mm.	48°	82 %

(*) Les aldéhydes marquées d'une astérisque n'ont pas encore été décrites.

(1) HOBSON MILLES et LESLIE BAINS, *loc. cit.*

(2) APPEL et TOLLENS, *loc. cit.*

(3) NEUSTAETTER, A. 351, 304 (1907).

TABLEAU I (suite et fin)

N°	Aldehydes	Eh.	Glycols	Eh.	F.	Rendement
5	(*) $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH} \cdot \text{CHO} \\ \\ n\text{-C}_6\text{H}_{11} \end{array}$	159-161° 725 mm.	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \\ \quad \\ \text{CH}^2\text{OH} \quad \text{CH}^2\text{OH} \\ \\ n\text{-C}_6\text{H}_{11} \end{array}$	142-143 12 mm.	50°	86 %
6	(*) $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH} \cdot \text{CHO} \\ \\ i\text{s-C}_6\text{H}_{13} \end{array}$	54° 5 mm.	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \\ \quad \\ \text{CH}^2\text{OH} \quad \text{CH}^2\text{OH} \\ \\ i\text{s-C}_6\text{H}_{13} \end{array}$	146-148° 13 mm.	53°	87 %
7	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH} \cdot \text{CHO} \\ \\ n\text{-C}_7\text{H}_{15} \end{array}$	95-97° 11 mm.	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \\ \quad \\ \text{CH}^2\text{OH} \quad \text{CH}^2\text{OH} \\ \\ n\text{-C}_7\text{H}_{15} \end{array}$	150-155° 14 mm.	55°	78 %
8	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH} \cdot \text{CHO} \\ \\ n\text{-C}^9\text{H}_{19} \end{array}$	119-122° 16 mm.	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \\ \quad \\ \text{CH}^2\text{OH} \quad \text{CH}^2\text{OH} \\ \\ n\text{-C}^9\text{H}_{19} \end{array}$	185-187° 17 mm.	62°	82 %
9	(*) $\begin{array}{c} \text{CH}_3 = \text{CH} \cdot \text{CH}^2\text{CH}^2 \\ \\ \text{CH}^3 - \text{CH} \cdot \text{CHO} \end{array}$	140° 725 mm.	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 = \text{CH} \cdot \text{CH}^2 \cdot \text{CH}^2 \\ \\ \text{CH}^3 - \text{C} - \text{CH}^2\text{OH} \\ \\ \text{CH}^3\text{OH} \end{array}$	140-145° 18 mm.	29° hygroscopique	82,5 %

5° Méthyl-2, nonanal-1 : $C^7H^{15} \cdot CH \cdot (CH^3) \cdot CHO$.

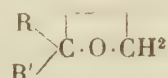
6° Méthyl-2, undecanal-1 : $C^9H^{19} \cdot CH \cdot (CH^3) \cdot CHO$.

7° Méthyl 2, hexen-5, 6, al-1 :



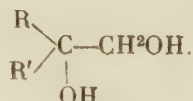
Nous avons ainsi obtenu une série de glycols diprimaires, non encore décrits. Nous n'indiquons pas les préparations détaillées. Il suffit de s'en rapporter aux exemples sus-cités. Nous donnons dans le tableau 1, les points d'ébullition et de fusion de chacun de ces corps.

REMARQUES. Nous avons fait quelques essais de condensation du formol avec des oxydes d'éthylène du type



espérant obtenir les mêmes glycols. Les oxydes d'éthylène s'obtiennent facilement avec un bon rendement : par action de la chloroacétone sur les bomures magnésiens aliphatiques, on obtient des chlorhydrines qui, traitées par la soude, fournissent les oxydes d'éthylènes cherchés. Les premiers échantillons de ces corps nous ont été remis par M. B. Samdahl qui a mis au point leur préparation.

Nous avons constaté que le formol n'agit pas sur les oxydes d'éthylène du moins dans les conditions que nous avons utilisées pour les aldéhydes ; on obtient les mêmes glycols que ceux que l'on obtiendrait par saponification des oxydes soit

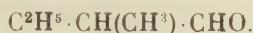


Il y a addition d'eau mais non de formol. Sans doute, en variant les conditions, pourrait-on obtenir les glycols cherchés, mais nous n'avons pas poussé plus loin nos investigations dans cette voie.

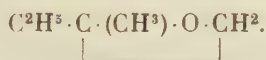
Pour parvenir aux glycols diprimaires il est donc préférable de transposer les oxydes au préalable. Les transpositions se

font soit par le bisulfite de soude, soit par chauffage en tube scellé à 200-210° durant quelques heures en présence de poudre de cuivre, soit par contact avec des traces d'acide sulfurique concentré ⁽¹⁾. Nous avons employé la deuxième méthode pour l'isovalérianal et la troisième pour le méthyl-2, nonanal-1. Il est avantageux de purifier l'aldéhyde après la transposition par la combinaison bisulfitique, le produit contenant toujours encore une certaine quantité d'oxyde d'éthylène et la purification par distillation n'étant pas suffisante. (Le point d'ébullition des aldéhydes n'est que de quelques degrés plus élevé que celui des oxydes.)

Préparation du méthyl-2, butanal-1.



a) Méthyl-1-éthyl-1-oxyde d'éthylène ou oxyde d'éthylène de la stovaine.



Nous avons d'abord préparé cet oxyde d'éthylène suivant la méthode indiquée dans un brevet de J. D. Riedel A. G. ⁽²⁾ en faisant agir la soude en solution très concentrée à chaud sur la chlorhydrine. Mais le procédé qui nous a donné les meilleurs résultats est celui décrit par Fourneau et Ribas ⁽³⁾ qui consiste à agiter la chlorhydrine avec son poids de lessive de soude à 36° Bé à une température de 40-50° pendant 2 heures environ. Nous avons ainsi obtenu des rendements de 63 %.

b) Méthyl-2, butanal-1.

Oxyde d'éthylène	30 grammes
Poudre de cuivre	3 »

On chauffe le mélange en tube scellé pendant 3 heures à 210°.

⁽¹⁾ TIFFENEAU et E. FOURNEAU, Bl. (4) 33, 741 (1905) ; C. r., 140, 1596 (1905) ; C. r., 141, 662 (1905).

⁽²⁾ D. R. P., 199, 148 ; Friedländer, IX, 975.

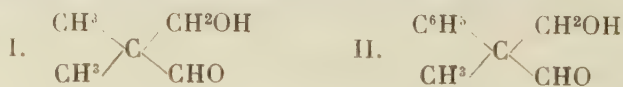
⁽³⁾ E. FOURNEAU et I. RIBAS, Bl. (4), 41, 1046 (1927).

Par distillation on fractionne le produit obtenu en 3 portions. Les têtes passent à 80-82° sous 745 mm. : c'est de l'oxyde d'éthylène non transposé, qui ne se combine pas avec le bisulfite de soude. Le cœur passe à 85-90° sous 745 mm. : c'est de l'aldéhyde isovalérianique qui donne facilement la combinaison bisulfitique. Les queues passent au-dessus de 90°. Elles précipitent par le bisulfite mais sont probablement des produits de condensation.

La portion de cœur, qui représente environ les 60 % de l'oxyde d'éthylène employé, est traité par le bisulfite de soude. On laisse reposer quelques heures. On essore la combinaison bisulfitique (ce que l'on peut faciliter en lavant à l'éther) on chauffe alors cette dernière avec une solution de carbonate de soude à 10 %. L'aldéhyde libérée distille au fur et à mesure de la réaction. On traite le distillat qui contient de l'eau par l'éther. On sèche la solution étherée et l'on chasse l'éther. On distille l'aldéhyde : elle passe à 85-90° sous 745 mm.

II. — PRÉPARATION DE QUELQUES ALDOLS

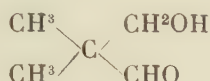
Dans le paragraphe précédent, toutes les condensations ont été faites en présence d'un excès de formol (3 M. sur 1 M. d'aldéhyde). Les deux essais suivants portent sur la condensation de l'isobutanal et de l'aldéhyde hydratropique avec une quantité restreinte de formol (1 M. pour 1 M. d'aldéhyde). Nous avons obtenu les deux aldols suivants :



(I a déjà été décrit et préparé de la même façon par L. Wessely⁽¹⁾; II n'était pas connu).

Nous espérons obtenir par réduction des oximes de ces aldols les bases primaires correspondantes. Ces essais ont échoué. Nous rapportons cependant ici la préparation des aldols.

⁽¹⁾ L. WESSELY, M. 21, 216 (1900).

Préparation du diméthyl-2-2, propanol-3, al-1.

Isobutanal PM. 72	50 grammes
Formol à 40 %.....	56,4 gr.

On mélange les deux liquides dans un flacon à parois épaisses, bouché à l'émeri. Il se fait deux couches. On ajoute, peu à peu, 40 grammes de carbonate de potasse en maintenant le flacon dans un mélange réfrigérant. On laisse remonter à la température ordinaire puis on agite mécaniquement ; il se produit alors un échauffement. La réaction est terminée après trois heures de contact. On reprend par de l'éther, on lave la solution éthérée avec de l'eau, jusqu'à ce que les eaux de lavage ne soient plus alcalines. Sécher. Chasser l'éther. On distille le résidu : l'aldol passe à 80-90° sous 18 mm. Il cristallise lentement par refroidissement ; son point de fusion est à 89-90°. Rendement 35 grammes soit 50 % de la théorie.

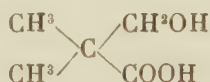
Réaction de Cannizzaro sur l'aldol

Aldol P.M. 102	26 gr. 6
Potasse caustique (en solution aqueuse à 10,08 %)	80 cm ³
Alcool en quantité nécessaire pour rendre le mélange homogène	

On chauffe deux heures à ébullition à reflux. On neutralise la solution par l'acide sulfurique normal : il en faut 7 cm³. On évapore l'alcool, on concentre la solution aqueuse de l'oxyacide et du glycol qui est très soluble dans l'eau. On ajoute un peu de potasse et on extrait le glycol à l'éther. Sécher la solution éthérée avec du sulfate de soude et chasser l'éther. On distille le résidu : une huile très visqueuse, qui cristallise par refroidissement, passe à 135-140° sous 70 mm. Recristallisé

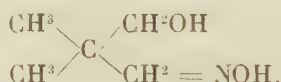
dans le benzène, ce corps fond à 127°. C'est le diméthyl-2-2, propanediol-1,-3 que nous avons aussi obtenu directement par condensation d'un excès de formol avec l'isobutanol (page 15).

Les eaux-mères de l'extrait étheré sont acidifiées par de l'acide sulfurique, puis extraites à nouveau. Sécher la solution avec du sulfate de sodium calciné. Chasser l'éther. L'acide obtenu comme résidu est visqueux parce qu'il contient encore un peu de glycol. Pour le purifier et pour l'isoler, nous avons fait son sel de cuivre qui est presque insoluble dans l'eau et dont on régénère l'acide en le libérant par de l'acide sulfurique et en l'extrayant à nouveau à l'éther. L'acide ainsi obtenu cristallise en aiguilles dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole. C'est l'acide oxypivalique



très soluble dans l'eau, l'éther et l'alcool. F = 125° (1).

Oxime de l'aldol :



Aldol P.M. = 102	18 grammes
Chlorhydrate d'hydroxylamine	20 »
Acétate de sodium	20 .
Alcool à 96°	40 cm ³

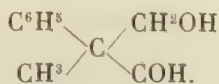
On fait bouillir ce mélange à reflux pendant 6 heures. Quand la liqueur est encore chaude, on la filtre pour la séparer du chlorure de sodium formé durant la réaction. Puis on évapore à sec dans le vide. On reprend par l'acétone, mais on ne parvient pas à obtenir l'oxime à l'état cristallin. Nous l'avons purifié par distillation : E₁₅ = 90-95°.

(1) L. WESSELY, M. 22, 68 (1901).

Dosage de l'azote (Kjeldahl).

0,2636 gr. Subst. ; 2,3 cm³ H²SO⁴ n
C⁸H¹¹O²N. N % : Calculé : 12,0 ; trouvé : 12,2.

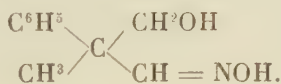
Préparation du phényl-2, méthyl-2, propanol-1 al-3.



Aldéhyde hydratropique P.M. = 134.....	134 grammes
Formol à 40 %	75 cm ³
Carbonate de potasse	60 grammes

On ajoute le carbonate de potasse lentement en agitant et en refroidissant. Puis on agite mécaniquement 3 heures encore. On reprend le mélange de réaction par de l'eau et on l'extrait à l'éther. Sécher, chasser l'éther. On distille le résidu : il passe à 145-155° (150°) sous 17 mm. une huile blanche qui, après quelques jours, parfois quelques heures, se transforme en une masse transparente, incolore qui durcit peu à peu ; mais, par distillation, on obtient de nouveau l'huile primitive presque quantitativement. Le distillat frais se combine avec le bisulfite et l'hydroxylamine (échauffement) mais aucun dérivé n'a pu être isolé à l'état cristallin.

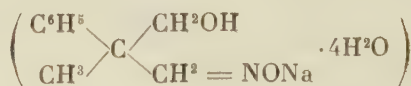
Oxime de l'aldol :



Aldol P.M. = 164	29 grammes
Chlorhydrate d'hydroxylamine.....	20 »
Acétate de sodium	20 »
Alcool à 90 %	40 cm ³

Même mode opératoire que pour l'oxime précédente. Le corps que l'on obtient se décompose par contre quand on le distille, même dans un vide poussé. Il se sépare de l'eau, et le résidu possède une forte odeur de nitrile.

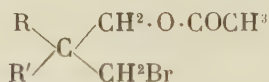
Toutefois l'oxime brute traitée par la soude fournit un sel de sodium qu'on peut obtenir cristallin et parfaitement blanc. Chauffé avec de l'acide chlorhydrique dilué, ce sel dégage du formol et régénère l'aldéhyde hydratropique. Il contient de l'azote dont le dosage serait en faveur de la constitution suivante :



Dosage de l'azote (Kjeldah).

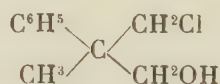
0,3635 gr. Subst. ; 1,3 cm³ H²SO⁴ n
C¹⁰H²¹O⁶NNa. N % : Calculé : 5,1 ; trouvé : 5,00.

III. — PRÉPARATION DES ÉTHERS ACÉTIQUES DE BROMHYDRINES DU TYPE :



Hobson Milles et Leslie Bains ⁽¹⁾, qui ont les premiers préparé le phényl-2, méthyl-2, propanediol-1, -3, se sont appliqués à la préparation de ses dérivés halogénés. Nous avons voulu répéter leurs essais, mais nous nous sommes heurtés à quelques difficultés et nous avons obtenu des résultats entièrement différents.

Essai de préparation du Phényl-2, méthyl-2, chloro-3, propanol-1.



⁽¹⁾ HOBSON MILLES et LESLIE BAINS, *Soc.*, 127, 2502 (1925).

Ces auteurs indiquent deux modes opératoires :

a) L'un consiste en l'application de la méthode de Darzens ⁽¹⁾ c'est-à-dire en l'action du chlorure de thionyle en présence de pyridine. Ce procédé nous a fourni, non pas le dérivé monochloré ($E_{15} = 118-120^\circ$) qu'obtient Hobson Milles mais uniquement un corps ($E_s = 200-205^\circ$) qui ne contient que des traces de chlore.

b) L'autre consiste en l'action du pentachlorure de phosphore à sec à 80° . Le corps que nous avons ainsi obtenu ($E_{15} = 110-112^\circ$) n'est pas non plus la chlorhydrine d'Hobson. Il fixe le brome, contient trop peu de chlore, et le dosage de la base que l'on en obtient avec la diméthylamine ne correspond pas à la constitution prévue.

Voici la description plus exacte des essais :

a) $(C^6H^5).(CH^3).C.(CH^2OH)^2$ P.M. 166	50 grammes
Chlorure de thionyle P.M. 119	53,8 gr.
Pyridine P.M. 79	35,8 gr.

On mélange le glycol et la pyridine et on ajoute peu à peu le chlorure de thionyle en refroidissant. On laisse reposer, durant la nuit et l'on chauffe 1 h. 1/2 à 105° . On reprend par de l'eau et l'on entraîne à la vapeur. On extrait le distillat à l'éther. Sécher sur du sulfate de soude. Chasser l'éther. On distille le résidu : on obtient un corps qui passe à 200° sous 2 mm., qui est une huile brunâtre, visqueuse et qui ne contient que des traces de chlore.

b) $(C^6H^5).(CH^3).C.(CH^2OH)^2$ P.M. 166	10 grammes
Pentachlorure de phosphore.....	26 »

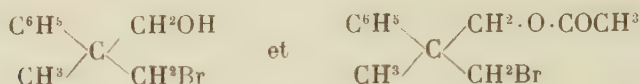
On chauffe le mélange 2 heures à 80° ; on ajoute de l'eau puis on entraîne à la vapeur. On extrait le distillat à l'éther. Sécher, chasser l'éther. On distille les résidus : un produit paraissant homogène passe $110-112^\circ$ sous 15 mm., mais qui n'est pas, comme nous le disions plus haut, la chlorhydrine cherchée.

(1) G. DARZENS, *Ch. Z.*, **34**, 634 (1911).

Dosage du chlore (Volhard).

0,2125 gr. Subst. ; 7,8 cm³ AgNO³ n/10
 C⁶H⁵OCl. Cl % : Calculé : 19,25 ; trouvé : 13,05 (!)

Préparation du Phényl-2, méthyl-2, bromo-3, propanol-1 et de son éther acétique.



Hobson Milles et Leslie Bains (*loc. cit.*,) préparent la bromhydrine non acétylée en faisant passer un lent courant d'acide bromhydrique gazeux durant plusieurs heures, d'abord à froid (0°), ensuite à chaud (100°), au travers de la solution acétique du glycol (C⁶H⁵)·(CH³)·C·(CH²OH)². Nous avons nous-mêmes fait les essais suivants :

a) (C⁶H⁵)·(CH³)·C·(CH²OH)² P.M. 166 50,8 gr.
 Acide bromhydrique à 66 % 55,2 cm³

On chauffe 8 heures en tubes scellés à 100°. On reprend par de l'eau et de l'éther. On lave la solution éthérée au carbonate de soude, on la sèche sur du sulfate de soude et on chasse l'éther. On distille le résidu : on obtient un corps qui passe à 200-210° sous 2 mm. qui n'est pas la bromhydrine cherchée, mais qui paraît être identique au produit que nous avons obtenu de ce même glycol en présence de pyridine et de chlorure de thionyle (voir p. 25).

b) (C⁶H⁵)·(CH³)·C·(CH²OH)² P.M. 166 100 grammes
 Acide acétique cristallisable 150 cm³
 Acide bromhydrique gazeux (théor. 52 gr.) . 78 grammes

On conduit l'acide bromhydrique dans la solution acétique du glycol jusqu'à l'augmentation de poids voulue. On chauffe alors 7 heures en tubes scellés à 100°. On reprend par de l'eau et l'on extrait à l'éther. Laver au carbonate de soude. Sécher sur du sulfate de soude et chasser l'éther. On distille le résidu : de 165 à 168° sous 15 mm., il passe un produit qui paraît être

homogène. Rendement : 105 grammes, soit 65 % de la théorie. C'est l'éther acétique de la bromhydrine.

Dosage du Brome (Volhard).

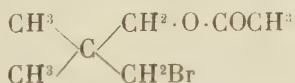
0,2147 gr. Subst. ; 7,82 cm³ AgNO³ n/10
C¹²H¹⁵O²Br. Br % : Calculé : 29,5 ; trouvé : 29,9.

Satisfaits des résultats de ce dernier essai, nous avons appliqué cette méthode aux glycols de la série grasse. Elle consiste donc à dissoudre le glycol dans une fois et demie son poids d'acide acétique cristallisable, à y ajouter la quantité nécessaire d'acide bromhydrique gazeux soit environ 50 % d'excès de la théorie, et à chauffer sous pression à 100° durant 10 à 15 heures. Les éthers acétiques bromés que l'on obtient ainsi sont des liquides fluides, incolores quand ils sont fraîchement distillés, qui brunissent légèrement après quelque temps de repos. Ils ont une odeur forte et piquante, caractéristique des acétates. On remarque que les dosages de brome (voir tableau II, page 28) donnent en général un plus fort pourcentage que la constitution ne le nécessite. Nous ne nous sommes pas attardés à ces inexactitudes, car les dosages acidimétriques des bases, dont les bromhydrines ne sont que des produits intermédiaires, fournissent des résultats absolument théoriques. Il est possible soit que les bromhydrines ne soient pas complètement acétylées, ou qu'elles contiennent des traces d'acide bromhydrique libre.

Les rendements varient de 75 à 85 %.

Nous donnons encore ici la préparation détaillée de

l'éther acétique du Diméthyl-2-2, bromo-3, propanol-1.



(CH ³) ² .C.(CH ² OH) ² P.M. 104	100 grammes
Acide acétique crist.	135 cm ³
Acide bromhydrique gazeux (théor. 80 gr.) .	130 grammes

On chauffe en tube scellé 15 heures à 100°. Puis on ajoute

TABLEAU II
Acétobromhydrines

N ^o	Acétobromhydrines	Eb	% Br		Rende- ment
			Calculé	Trouvé	
1	$\begin{array}{c} \text{C}^6\text{H}_5 \\ \text{CH}^3 \end{array} \text{C} \begin{array}{l} \text{CH}^2 \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}^3 \\ \text{CH}^2\text{Br} \end{array}$ P. M. 271	165-168° 15 mm.	29,5	29,9	65 %
2	$\begin{array}{c} \text{CH}^3 \\ \text{CH}^3 \end{array} \text{C} \begin{array}{l} \text{CH}^2 \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}^3 \\ \text{CH}^2\text{Br} \end{array}$ P. M. 209	90° 16 mm.	38,3	38,5	84 %
3	$\begin{array}{c} \text{C}^2\text{H}_5 \\ \text{CH}^3 \end{array} \text{C} \begin{array}{l} \text{CH}^2 \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}^3 \\ \text{CH}^2\text{Br} \end{array}$ P. M. 223	100-105° 15 mm.	35,8	36,8	77,5 %
4	$\begin{array}{c} n\text{-C}^4\text{H}^9 \\ \text{CH}^3 \end{array} \text{C} \begin{array}{l} \text{CH}^2 \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}^3 \\ \text{CH}^2\text{Br} \end{array}$ P. M. 251	121-123° 14 mm.	31,4	31,8	82 %
5	$\begin{array}{c} n\text{-C}^5\text{H}^{11} \\ \text{CH}^3 \end{array} \text{C} \begin{array}{l} \text{CH}^2 \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}^3 \\ \text{CH}^2\text{Br} \end{array}$ P. M. 265	134-138° 13 mm.	30,1	31,1	78 %
6	$\begin{array}{c} is\text{-C}^6\text{H}^{13} \\ \text{CH}^3 \end{array} \text{C} \begin{array}{l} \text{CH}^2 \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}^3 \\ \text{CH}^2\text{Br} \end{array}$ P. M. 279	138-140° 11 mm.	28,6	28,6	84 %
8	$\begin{array}{c} n\text{-C}^9\text{H}^{19} \\ \text{CH}^3 \end{array} \text{C} \begin{array}{l} \text{CH}^2 \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}^3 \\ \text{CH}^2\text{Br} \end{array}$ P. M. 307	178-182° 16 mm.	24,9	24,6	80,5 %
N. B. — Les numéros sont des rappels au tableau I.					

de l'eau et l'on extrait à l'éther. On lave la solution étherée par le carbonate de soude. Sécher avec du sulfate de soude. Chasser l'éther. On distille le résidu : l'éther acétique de la bromhydrine passe à 87-92° (90°) sous 16 mm. Rendement 168 grammes soit 84 % de la théorie.

Dosage du Brome (Volhard) :

0,2204 gr. Subst. ; 10,65 cm³ AgNO³ n/10.
C⁷H¹³O²Br. Br % : Calculé : 38,3 ; trouvé : 38,5.

Les préparations des autres acétobromhydrines homologues étant entièrement calquées sur celle-ci, nous nous bornons à rapporter dans le tableau II (page 28) les points d'ébullition, les dosages du brome, ainsi que les rendements.

Ce n'est que dans le cas un peu compliqué du butenyl-2, méthyl-2, propanediol-1-3



que nous n'avons pas obtenu la bromhydrine acétylée. Nous espérons y parvenir par le même mode opératoire en limitant la quantité d'acide bromhydrique au poids théorique. Nous avons cependant obtenu un corps qui ne fixe plus de brome, dont le point d'ébullition est trop bas ($E_{16} = 100-105^\circ$; l'éther acétique distillerait sous cette pression vers 130°) et qui contient trop peu de brome soit 20,2 % (calculé pour C¹⁰H¹⁸O²Br = 32,1 %). C'est très probablement un mélange.

IV. — PRÉPARATION D'AMINOALCOOLS ET DE LEURS DÉRIVÉS BENZOYLÉS. (ANESTHÉSQUES LOCAUX)

La préparation de ces corps a présenté pratiquement peu de difficultés. On les obtient, selon la méthode habituelle, par action de la mono- ou de la diméthylamine en solution benzénique sous pression, à des températures variant de 140 à 170°. La durée de la réaction augmente avec le poids moléculaire des bromhydrines. En général, avec les halohydrines, la tem-

pérature de réaction des amines sur l'halogène est beaucoup plus basse et souvent, même à la température ordinaire, on observe, en solution benzénique, la séparation du sel de l'amine mise en œuvre. Il est à remarquer cependant que nous employons ici les éthers acétiques de bromhydrines. Le groupe acétylé doit être saponifié, au préalable, par l'action de la base, car l'halogène de ces éthers est extrêmement stable, et les amino-alcools que l'on obtient, ont le groupe hydroxyle libre. C'est, en somme, la température à laquelle la saponification de l'éther-sel par l'amine a lieu, qui est celle de la réaction secondaire de l'amine sur l'halogène.

Les rendements sont malheureusement variables et n'ont pas dépassé 40 % dans certains cas. Les bases que l'on obtient ainsi sont, à une exception près,



des huiles blanches, visqueuses, à forte odeur animale. Le point d'ébullition du dérivé monométhylaminé est toujours plus élevé que celui du dérivé diméthylaminé. Nous avons fait un dosage acidimétrique de chaque base de la façon suivante : On pèse un flacon avec bouchon rôdé contenant environ 15 cm³ d'eau, on ajoute la quantité de la base voulue, soit environ 1/1000 M. ; et l'on pèse à nouveau. On ajoute alors un excès d'acide chlorhydrique N/10 (15 cm³), puis on agite énergiquement pour dissoudre la base : on titre alors jusqu'à la décoloration du méthyl rouge avec une solution N/10 de borate de soude. Le virement est ainsi très net (0,25 à 0,5 cm³). Les résultats sont théoriques.

Dérivés benzoylés. — Les chlorhydrates des éthers benzoylés s'obtiennent en additionnant la solution benzénique des bases tertiaires d'une solution benzénique de chlorure de benzoyle. Il se produit un fort échauffement. Dans certains cas, le chlorhydrate se sépare par refroidissement à l'état cristallin. Mais dès que l'on opère avec des bases de poids moléculaire plus élevé, on obtient des chlorhydrates, qui ne se séparent pas à cause de leur solubilité dans le benzène. Il est alors nécessaire soit d'ajouter de l'éther anhydre à la solution benzénique, soit de

préparer les dérivés benzoylés par action du chlorure de benzoyle sur les bases à sec (c'est-à-dire sans solvant), et en reprenant les produits de réaction dans l'éther ou l'acétone anhydres pour les faire cristalliser.

Voici la liste des dérivés benzoylés que nous avons préparés :

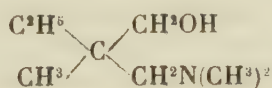
- 1)
$$\begin{array}{c} \text{C}^6\text{H}_5 \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}^2 \cdot \text{CH}^3 \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}^6\text{H}_5 \\ | \\ \text{N}(\text{CH}^3)^2 \cdot \text{HCl} \end{array} \quad \text{F} = 146^\circ$$
- 2)
$$\begin{array}{c} \text{C}^6\text{H}_5 \quad \text{CH}^2 \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}^6\text{H}_5 \\ \quad \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \\ \quad \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}^3 \quad \text{CH}^2 \text{N}(\text{CH}^3)^2 \cdot \text{HCl} \end{array} \quad \text{F} = 182-183^\circ$$
- 3)
$$\begin{array}{c} \text{CH}^3 \quad \text{CH}^2 \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}^6\text{H}_5 \\ \quad \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \\ \quad \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}^3 \quad \text{CH}^2 \text{N}(\text{CH}^3)^2 \cdot \text{HCl} \end{array} \quad \text{F} = 152,5-153^\circ$$
- 4)
$$\begin{array}{c} \text{C}^6\text{H}_{11} \quad \text{CH}^2 \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}^6\text{H}_5 \\ \quad \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \\ \quad \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}^3 \quad \text{CH}^2 \text{N}(\text{CH}^3)^2 \cdot \text{HCl} \end{array} \quad \text{F} = 111^\circ.$$

Ce sont des corps cristallins incolores, à point de fusion net. Ils sont très solubles dans l'eau et l'alcool, solubles dans l'acétone, insolubles dans l'éther ; leur saveur est très amère.

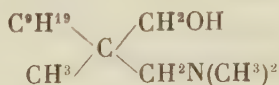
Ils ont une forte action anesthésique qui se caractérise par le fait qu'ils agissent lentement. Le benzoylé 3) possède un intérêt particulier, étant un isomère de la stovaine dont il se différencie cependant profondément par la présence du groupe alcoolique primaire benzoylé.

La préparation d'autres éthers benzoylés ne nous a fourni que des huiles, que nous n'avons pas réussi à faire cristalliser. Nous avons alors essayé de préparer les dérivés nitro-benzoylés en remplaçant le chlorure de benzoyle par le méτανitrochlorure de benzoyle. Ceci nous a réussi dans les cas des deux alcalamines suivantes :

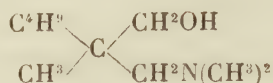
Le méthyl-2, éthyl-2, diméthylamino-3, propanol-1



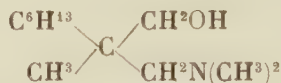
et le méthyl-2, nonyl-2, diméthylamino-3, propanol-1.



Par contre, dans le cas du méthyl-2, butyl-2, diméthylamino-3, propanol-1



et du méthyl-2, hexyl-2, diméthylamino-3, propanol-1



nous ne sommes parvenus à cristalliser aucun dérivé benzoylé.

Pour l'identification des nouveaux amino-alcools que nous avons préparé, nous en avons toujours fait les *chlorhydrates* et les *iodométhylates*.

Chlorhydrates. — On émulsionne la base dans 4 ou 5 fois son volume d'eau. On ajoute de l'acide chlorhydrique à 10 % jusqu'à réaction acide au tournesol. La solution doit alors être limpide. On additionne d'une ou deux gouttes de la base, pour obtenir une solution très légèrement alcaline, que l'on lave soigneusement à l'éther ; puis on chasse l'eau dans le vide. On reprend le résidu par l'alcool absolu ou l'acétone anhydre. On évapore à sec et on laisse reposer dans un dessiccateur. Après un laps de temps qui varie selon les cas, le chlorhydrate cristallise. On le recristallise, en général, dans l'alcool absolu ou dans l'acétone anhydre (éventuellement additionnés de quelques gouttes d'éther sec).

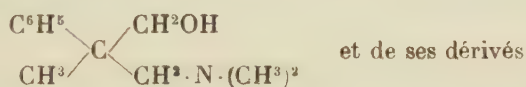
Ce sont des corps cristallins, incolores, souvent très hygroscopiques. Ils sont très solubles dans l'eau, insolubles dans l'éther, l'éther de pétrole et le benzène.

Iodométhylates. — On dissout la base dans son volume d'alcool absolu. On ajoute peu à peu la quantité nécessaire d'iodure de méthyle. Il se produit un léger échauffement et la solution se colore en jaune. Après refroidissement et quelque temps de repos, l'iodométhylate cristallise spontanément. Il est parfois nécessaire cependant d'aider la cristallisation en grattant avec une baguette de verre et en ajoutant quelques gouttes d'éther anhydre. On recristallise dans l'alcool absolu ou dans un mélange d'alcool absolu et d'éther sec.

Ces corps sont bien cristallisés (incolores) et ont un point de fusion très net. En conséquence, ils sont plus favorables pour l'identification des bases que les chlorhydrates qui fondent parfois sur plusieurs degrés. Ils sont plus faciles à manier n'étant pas hygroscopiques.

Voici quelques préparations détaillées :

Préparation du phényl-2, méthyl-2, diméthylamino-3, propanol-1 :



(C⁶H⁵). (CH³). C. (CH²Br). (CH²O.CO.CH³) P.M.
 = 271 46 grammes
 Solution benzénique de diméthylamine à
 30 % 80 cm³

On chauffe le mélange en tubes scellés pendant 24 heures à 150°. Au courant de la réaction le contenu des tubes devient brun et il se dépose contre les parois des cristaux de bromhydrate de diméthylamine, qu'on essore et qu'on lave au benzène. On traite la solution benzénique par de l'acide chlorhydrique dilué pour extraire le chlorhydrate de la base cherchée. On lave la solution acide à l'éther pour séparer les produits neutres. On libère alors de nouveau la base par la lessive de soude et on l'extrait à l'éther. On sèche la solution éthérée sur du sulfate de sodium et on chasse l'éther. On distille le résidu : la base passe à 148-153° sous 17 mm. Rendement : 19 grammes, soit 59 % de la théorie.

Dosage acidimétrique :

0,206 gr. Subst. $C^{12}H^{19}ON$. cm^3 HCl $n/10$: Calculé : 10,67 ; trouvé : 10,6.

Chlorhydrate. — Il cristallise dans l'acétone en prismes incolores. $F = 137-138^{\circ}$.

Iodométhylate. — Il cristallise dans l'alcool absolu en belles plaquettes incolores. $F = 110^{\circ}$.

Dérivé benzoylé :

Recristallisé dans l'acétone. $F = 182-183^{\circ}$.

Dosage du chlore :

0,2875 gr. Subst. ; 8,62 cm^3 $AgNO^3$ $n/10$
 $C^{19}H^{24}O^2NCl$. Cl % : Calculé : 10,3 ; trouvé : 10,3.

*Préparation du diméthyl-2,-2, diméthylamino-3, propanol-1 :
 et de ses dérivés :*



$(CH^3)^2 \cdot C \cdot (CH^2Br) \cdot CH^2 \cdot O \cdot COCH^3$ P.M. = 209 15 grammes
 Solution benzénique de diméthylamine à 33 % 40 cm^3

On chauffe en tubes scellés 36 heures à 160° . On isole la base, comme dans l'exemple précédent, mais il est nécessaire d'ajouter un grand excès de soude, car la base est facilement soluble dans l'eau. Elle distille à $160-165^{\circ}$ sous 750 mm. ou à 63° sous 15 mm. Rendement : 6 grammes, soit 63,5 % de la théorie.

Dosage acidimétrique :

0,2034 gr. Subst. $C^7H^{19}ON$. cm^3 HCl $n/10$: Calculé : 15,53 ; trouvé : 15,5.

Chlorhydrate. — Il cristallise dans un mélange d'acétone anhydre et d'alcool absolu en belles plaquettes carrées, incolores. $F = 132^{\circ}$.

Iodométhylate. — Recristallisé dans l'alcool absolu, il se dépose sous forme de bâtonnets incolores. $F = 224^{\circ}$ (décomposition).

Dérivé benzoylé.



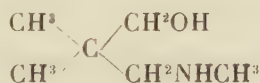
Recristallisé dans l'acétone. $F = 152-153^{\circ}$. Belles aiguilles.

Dosage du chlore :

0,2643 gr. Subst. : 9,72 cm³. AgNO_3 $n/10$:
 $\text{C}^{14}\text{H}^{22}\text{O}_2\text{NCl}$. Cl % : Calculé : 13,0 ; trouvé : 12,6.

Cet éther benzoylé est un isomère de la stovaïne et son étude physiologique présente ainsi un grand intérêt.

Préparation du diméthyl-2-2, méthylumino-3, propanol-1 et de son chlorhydrate :



$(\text{CH}^3)^2 \cdot \text{C} \cdot (\text{CH}^2\text{Br}) \cdot \text{CH}^2 \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}^3$ P.M. = 209 15 grammes
 Solution benzénique de monométhylamine à
 13 % 50 cm³

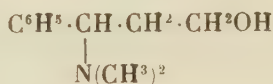
On chauffe en tube scellé 48 heures à 160° . La réaction a exactement la même apparence qu'avec la diméthylamine (voir ci-dessus). On essore les cristaux de bromhydrate de monométhylamine qui se sont formés et on isole la base, comme précédemment. Elle distille à $69-71^{\circ}$, sous 14 mm., et cristallise par refroidissement. Recristallisée dans l'éther de pétrole, elle fond à $45-46^{\circ}$ (longues aiguilles incolores). Rendement : 5 grammes, soit 56,5 % de la théorie.

Dosage acidimétrique :

0,164 gr. Subst. C^6H^5ON . cm^3 HCl $n/10$: Calculé : 13,1 ; trouvé : 13,05.

Chlorhydrate. — Il cristallise dans l'acétone en longs prismes incolores. F = 172-173°. Cette substance est hygroscopique.

Préparation du phényl-1, diméthylamino-1, propanol-3 et de ses dérivés :



$C^6H^5 \cdot CHCl \cdot CH^2 \cdot CH^2OH$ (1) P.M. = 170,5 .. 12,5 gr.

Solution benzénique de diméthylamine à

33 % 31 cm^3

On chauffe le mélange en tube scellé pendant 6 heures à 125°. Cette température et cette durée de réaction sont suffisantes, puisque nous n'avons pas ici de groupe acétylé à saponifier. Le reste de la préparation est identique : on essore le chlorhydrate de diméthylamine et on isole la base de la façon habituelle. Elle distille à 155-160° sous 25 mm. Rendement : 3,1 gr., soit 42 % de la théorie.

Dosage acidimétrique :

0,203 gr. Subst. $C^{11}H^{17}ON$. cm^3 HCl $n/10$: Calculé : 11,62 ; trouvé : 11,7.

Dosage de l'azote (Kjedahl) :

0,2289 gr. Subst. : 1,3 cm^3 H^2SO^4 n

$C^{11}H^{17}ON$. N % : Calculé : 7,82 ; trouvé : 7,9.

Chlorhydrate. — Recristallisé dans l'acétone, il fond à 182° (décomposition). Belles paillettes soyeuses.

Iodométhylate. — Recristallisé dans l'alcool : F = 158°. Prismes incolores.

(1) La préparation de cette chlorhydrique est décrite dans la deuxième partie de ce travail : « Isomère de l'éphédrine » (page 47).

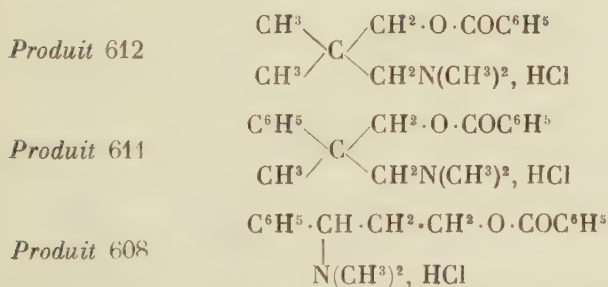
Picrate. — F = 111°.

Dérivé benzoylé. — Recristallisé dans l'éther acétique additionné d'un peu d'alcool : F = 146°.

Pour les autres aminoalcools, nous nous bornons à donner dans le tableau III (page 38) leur point d'ébullition, les résultats de leur dosage acidimétrique, les rendements avec lesquels nous les avons obtenus, les points de fusion ⁽¹⁾ et les formes cristallines de leurs dérivés.

ESSAIS PHARMACOLOGIQUES ⁽²⁾

Les trois anesthésiques suivants ont été soumis à une courte étude pharmacologique.



Toxicités. — Les toxicités ont été mesurées sur des souris par injections intramusculaires du produit en solution aqueuse (neutre au tournesol). Les doses que nous indiquons sont calculées pour des souris de 20 grammes.

⁽¹⁾ Tous ces corps étant sensibles à la chaleur, nous avons déterminé leur point de fusion instantané par projection sur le bain de mercure.

⁽²⁾ Essais effectués par M^{lle} J. LÉVY, Chef du Laboratoire de M. le Professeur Tiffeneau, à la Faculté de Médecine de Paris.

TABLEAU III
Aminoalcools et dérivés

N°	Aminoalcools	Eb.	Dosage acidimétrique			Chlorhydrate F.	Iodométhylate F.	Benzoylé F.
			gr. Subst.	cc. HCl n/10	Calculé	Trouvé		
1a	$\begin{array}{c} \text{C}^6\text{H}^5 \\ \text{CH}^3 \end{array} \text{C} \begin{array}{l} \text{CH}^2\text{OH} \\ \text{CH}^2\text{N}(\text{CH}^3)^2 \end{array}$ P. M. 193	148-153° 17 mm.	0,2060	10,67	10,67	10,6	plaquettes 109-110°	182-183°
1	$\begin{array}{c} \text{C}^6\text{H}^5 \\ \text{CH}^3 \end{array} \text{C} \begin{array}{l} \text{CH}^2\text{OH} \\ \text{CH}^2\text{NHCH}^3 \end{array}$ P. M. 179	152-155° 16 mm.	0,2464	12,1	12,1	11,9°	—	—
2a	$\begin{array}{c} \text{CH}^3 \\ \text{CH}^3 \end{array} \text{C} \begin{array}{l} \text{CH}^2\text{OH} \\ \text{CH}^2\text{N}(\text{CH}^3)^2 \end{array}$ P. M. 131	164-166° 750 mm. ou 63° 15 mm.	0,2034	15,53	15,53	15,45	bâtonnets 224° (décom- position)	aiguilles 152,5-153°
2b	$\begin{array}{c} \text{CH}^3 \\ \text{CH}^3 \end{array} \text{C} \begin{array}{l} \text{CH}^2\text{OH} \\ \text{CH}^2\text{NHCH}^3 \end{array}$ P. M. 117	69-71° 13 mm. F = 45-46°	0,1640	13,1	13,1	13,05	longs prismes 172-173°	—
3	$\begin{array}{c} \text{C}^2\text{H}^5 \\ \text{CH}^3 \end{array} \text{C} \begin{array}{l} \text{CH}^2\text{OH} \\ \text{CH}^2\text{N}(\text{CH}^3)^2 \end{array}$ P. M. 145	76-78° 14 mm.	0,1993	13,7	13,7	13,6	70-75° (?) très hygroscopique	151-152° (m-nitro- benzoylé)

4	$\begin{array}{c} n\text{-C}^4\text{H}^9 \\ \text{CH}^3 \end{array} \text{C} \begin{array}{c} \text{CH}^2\text{OH} \\ \text{CH}^2\text{N}(\text{CH}^3)_2 \end{array}$ P. M. 173	102-103° 13 mm.	0, 2022	11, 68	11, 6	? très hygroscopique	prismes 129°	—
5	$\begin{array}{c} n\text{-C}^5\text{H}^{11} \\ \text{CH}^3 \end{array} \text{C} \begin{array}{c} \text{CH}^2\text{OH} \\ \text{CH}^2\text{N}(\text{CH}^3)_2 \end{array}$ P. M. 187	113-116° 13 mm.	0, 2450	13, 1	13, 1	paillettes brisées 97-98°	prismes 124°	fines aiguilles 141°
6	$\begin{array}{c} is\text{-C}^6\text{H}^{13} \\ \text{CH}^3 \end{array} \text{C} \begin{array}{c} \text{CH}^2\text{OH} \\ \text{CH}^2\text{N}(\text{CH}^3)_2 \end{array}$ P. M. 201	119-122° 12 mm.	0, 2495	12, 4	12, 5	paillettes soyeuses 125°	paillettes 148°	—
8a	$\begin{array}{c} n\text{-C}^9\text{H}^{19} \\ \text{CH}^3 \end{array} \text{C} \begin{array}{c} \text{CH}^2\text{OH} \\ \text{CH}^2\text{N}(\text{CH}^3)_2 \end{array}$ P. M. 243	165-170° 15 mm.	0, 2870	11, 8	11, 7	99-103°	paillettes 157, 5°	très fines aiguilles 109° (<i>o</i> -nitro- benzoylé)
8b	$\begin{array}{c} n\text{-C}^9\text{H}^{19} \\ \text{CH}^3 \end{array} \text{C} \begin{array}{c} \text{CH}^2\text{OH} \\ \text{CH}^2\text{NHCH}^3 \end{array}$ P. M. 229	170° 15 mm.	0, 2961	13, 53	13, 45	paillettes 105-108°	—	—
—	$\begin{array}{c} \text{C}^6\text{H}^5\text{CH}^2\text{CH}^2\text{CH}^2\text{OH} \\ \\ \text{N}(\text{CH}^3)_2 \end{array}$ P. M. 179	155-160° 25 mm.	0, 2030	11, 62	11, 7	paillettes soyeuses 182° (décomposition)	prismes 158°	146°

N. B. Les numéros sont des rappels aux tableaux I et II.

N° du produit	D. M. en gr.	D. M. T. en gr.
612.....	0,020	0,010
611.....	0,002	0,0001
608.....	0,020	0,0025
(Stovaïne)	0,005	0,002

Action anesthésique. — Cornée de lapin : Si l'on donne à l'action du chlorhydrate de cocaïne la valeur 1, les valeurs relatives de l'action de nos produits sont :

<i>Produit 612.....</i>	0,21
<i>Produit 611.....</i>	0,95
<i>Produit 608</i>	0,20
<i>(Stovaïne).....</i>	0,10

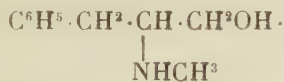
SYNTHÈSES D'UN ISOMÈRE ET D'UN HOMOLOGUE DE L'ÉPHÉDRINE

PARTIE THÉORIQUE

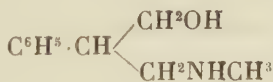
Nous rappelons que l'éphédrine est un alcaloïde naturel provenant de l'Ephedra. C'est un amino-alcool possédant la formule $C^6H^5.CHOH.CH(NHCH^3).CH^3$; son pouvoir rotatoire est gauche. Cet alcaloïde a été préparé synthétiquement ⁽¹⁾ et se trouve dans le commerce sous le nom de Sanédrine.

Il se transpose par chauffage avec l'acide chlorhydrique en donnant un isomère stéréochimique qui est la pseudo-éphédrine ⁽²⁾ ; cette dernière existe, du reste, dans l'Ephedra.

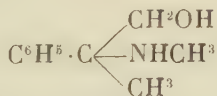
En dehors des isomères stéréochimiques ou optiques, l'éphédrine en a plusieurs autres dont quelques-uns ont déjà été préparés synthétiquement (*loc. cit.*). Mais les isomères de l'éphédrine possédant une fonction alcoolique primaire ne sont pas encore connus. Ils sont au nombre de 4 :



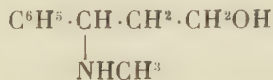
I



II



III



IV

⁽¹⁾ SPÄTH et GAHRING, M. **41**, 319 (1920).

NAGAI et KANAO, A. **470**, 157 (1929).

⁽²⁾ H. EMDE, Arch. d. Pharm., **249**, 369 (1911).

F. SCHMIDT, Arch. d. Pharm., **247**, 148 (1909).

H. EMDE, Helv. Act., **12**, 365 (1929).

Les plus intéressants — si l'on admet toutefois que seuls, les dérivés possédant la fonction animée dans la position 2 par rapport au noyau, ont une action physiologique se rapprochant de celle de l'adrénaline et de l'éphédrine naturelle — sont les corps *I* et *II*.

Le dérivé diméthylaminé et la choline correspondants à la formule *I* ont déjà été préparés par M^{me} de Lestrangé et M^{lle} Lévy (1). Aucune des autres éphédrines (méthylamino-phénylpropanols) ne sont connus, pas plus d'ailleurs que leurs dérivés diméthylaminés.

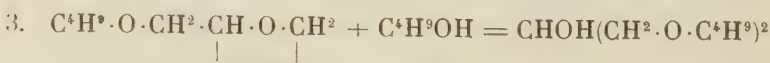
Comme nous l'avons dit dans l'introduction, nous avons surtout porté nos efforts sur la préparation de la substance de formule *II* parce qu'un travail de Prins nous avait fait espérer que l'obtention du glycol $C^6H^5.CH.(CH^2OH)^2$, et, par suite, celle des halohydrines et des aminoalcools correspondants, serait relativement aisée. Or, il se trouve que ce n'est pas le glycol $C^6H^5.CH.(CH^2OH)^2$ que l'on obtient par fixation du formol sur le styrolène, mais le glycol $C^6H^5.CHOH.CH^2.CH^2OH$, et, en définitive, l'éphédrine que nous avons préparée, possède la formule *IV*. Les autres essais pour obtenir l'éphédrine *II* sont restés infructueux. Nous en donnons néanmoins les détails à la fin de ce travail ; nous les résumons ici :

A) Condensation du formol avec l'aldéhyde phénylacétique.

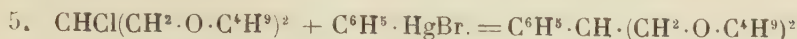
B) Réduction du phénylmalonate d'éthyle par la méthode de Bouvault et Blanc.

C) Réduction du tropate d'éthyle par la même méthode.

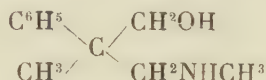
D) Synthèse complète selon le schéma ci-dessous :



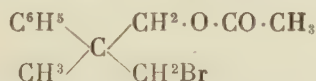
(1) M^{me} de LESTRANGÉ et M^{lle} LÉVY, *Bull. des Sciences pharmacologiques*, **36**, 353 (1929).



Si cette série de résultats négatifs nous a fait renoncer à l'obtention de cette éphédrine, nous avons pourtant été plus heureux dans la préparation de son homologue supérieur, le phényl-2, méthyl-2, méthylamino-3, propanol-1.

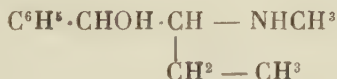


Nous l'avons obtenu par action de la monométhylamine sur l'éther acétique du phényl-2, méthyl-2, bromo-3, propanol-1.



que nous avons décrit plus haut (page 26).

En comparant l'action physiologique de cette substance à celle de son isomère

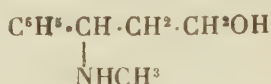


préparé par E. Fourneau et Ch. E. Barrelet ⁽¹⁾, nous pourrions, d'une part, apporter quelque éclaircissement sur la valeur du groupe alcoolique primaire ; d'autre part, cela nous permettra de prévoir quelque peu l'action de l'isomère *II* (page 41), que nous n'avons pu préparer, par rapport à celle de l'éphédrine elle-même.

(¹) E. FOURNEAU et Ch. E. BARRELET, Bl. (4), 47, 73 (1930).

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Préparation du phényl-1, méthylamino-1, propanol-3 :



Les réactions qui permettent d'y parvenir sont les suivantes :

1. Condensation du formol avec le styrolène. On obtient le phényl-1, propanediol-1-3.
2. La chloruration de ce dernier ou de son diacétate donne le phényl-1, chloro-1, propanol-3, ou son acétate.
3. On fait agir la monométhylamine sur cette chlorhydrine et l'on obtient ainsi l'aminoalcool cherché.

Préparation du phényl-1, propanediol-1-3 :



A) {	Trioxyéthylène	160 grammes
	Acide acétique cristallisable	1060 »
	Acide sulfurique concentré	154 »
B)	Styrolène (fraîchement distillé sur l'hydroquinone $E_{10} = 50-53^\circ$)	500 grammes

On chauffe A au bain-marie bouillant jusqu'à ce que le mélange soit clair. On abaisse la température jusqu'à 25° et l'on verse B goutte à goutte, en agitant et en refroidissant pour maintenir la température à 25° . On agite alors encore du-

rant 5 heures, puis on laisse reposer pendant la nuit. On additionne du même volume d'eau et on extrait à l'éther. Sécher la solution étherée sur du sulfate de sodium, filtrer, chasser l'éther. Puis distiller le résidu dans le vide.

Sous 15 mm. il passe entre 30 et 40° uniquement de l'acide acétique, puis la température monte jusqu'à 120° ; de 120 à 140° (132°) il passe 234 grammes d'une huile blanche que Prins a reconnu être un éther méthylénique. De 140 à 160° (150-155°) passent 542 grammes du diacétate du glycol, soit 47,8 % de la théorie.

On traite alors ce diacétate par 300 grammes de potasse caustique en solution alcoolique à 15 %, en chauffant à reflux pendant 7 heures. On chasse l'alcool, on ajoute *un peu* d'eau (le glycol est assez soluble) et l'on extrait à l'éther. Sécher sur du sulfate de soude, chasser l'éther. On distille le résidu : le glycol passe à 175-185° sous 18 mm. C'est une huile blanche visqueuse. Rendement : 260 grammes, soit 74,5 % de la théorie. Cette huile, après quelque temps de repos, se prend en masse cristalline, soit spontanément, soit en amorçant. Son point de fusion est alors à 45° (1). Nous n'avons guère remarqué de décomposition en eau et en alcool cinnamique (2) mais le glycol distillé fixe toujours un peu de brome.

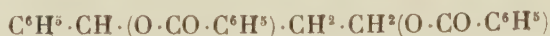
Nous avons fait de nombreux essais pour essayer de diminuer la formation de l'éther méthylénique, en variant les conditions de la réaction. Nous sommes arrivés à la conclusion que la température de 25-30° est la plus favorable. Au-dessous de cette température, on constate une augmentation du pourcentage en éther méthylénique ; au-dessus les quantités de styrolène condensé sont plus considérables.

Nous avons aussi repris les essais de Prins sur la saponification de l'éther méthylénique, mais sans résultat, soit en milieu alcalin, soit en milieu acide.

(1) Ni PRINS, ni RUPE ne paraissent avoir obtenu ce glycol à l'état cristallin. Ils le décrivent comme une huile très visqueuse.

(2) RUPE, *Helv. Act.*, 4, 483 (1922).

Préparation du dérivé dibenzoylé (1) :

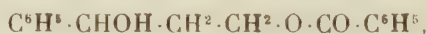


$\text{C}^6\text{H}^5 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CH}^2 \cdot \text{CH}^2\text{OH}$ P.M. 152	5 grammes
Pyridine anhydre	8 »
Chlorure de benzoyle	10 »

On dissout le glycol dans la pyridine et l'on ajoute lentement le chlorure de benzoyle en refroidissant. On chauffe 2 heures au bain-marie ; on ajoute alors de l'eau et on extrait à l'éther. On lave soigneusement à l'acide chlorhydrique et à la soude diluée. Sécher, chasser l'éther. Le résidu est une huile brunâtre, très visqueuse. On la reprend dans l'éther de pétrole d'où elle cristallise en bâtonnets blancs. $F = 51^\circ$. Rendement : 10,7 gr.

Le point de fusion est identique à celui du dérivé dibenzoylé de Rupe. Nous avons là une preuve à l'appui de la constitution linéaire du glycol (voir page 6).

Si l'on benzoyle plus profondément par la même méthode, l'éther monobenzoïque du phényl-1, propanediol-1-3,



obtenu par E. Fourneau et M^{me} Ramart (2) à partir de la chlorhydrine



par l'action du benzoate de soude, on obtient le dérivé dibenzoylé identique : $F = 51^\circ$. Point de fusion mélangé $= 51^\circ$. Forme cristalline identique au microscope.

Préparation du phényl-1, chloro-1, propanol-3 :



Plusieurs essais au cours desquels nous avons chauffé le glycol avec de l'acide chlorhydrique gazeux en tubes scellés à

(1) RUPE, *Helv. act.*, **4**, 483 (1922).

(2) E. FOURNEAU et M^{me} RAMART, Bl. (4), **27**, 550 (1920).

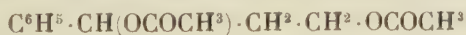
100° et au-dessus, n'ont donné que du chlorure de cinnamyle que nous avons identifié par son dérivé dibromé ($F = 96^\circ$), et son point d'ébullition de 122° sous 20 mm. ; c'est, du reste, ce qui nous a fait prévoir que le glycol de Prins n'avait pas la constitution que celui-ci supposait, mais bien celle que nous avons établie.

Après des tâtonnements, nous sommes arrivés à adopter les conditions suivantes pour la préparation de cette chlorhydrine sans pouvoir cependant jamais obtenir un produit absolument pur :

$C^6H^5 \cdot CHOH \cdot CH^2 \cdot CH^2OH$ P.M. 152	68 grammes
HCl gazeux P.M. 36,5	17 »

On conduit l'acide chlorhydrique directement dans le glycol jusqu'à ce que l'on constate l'augmentation de poids voulue. On abandonne alors ce mélange en flacon bouché, pendant 48 heures, à 31°. Après cette période on extrait à l'éther. On lave l'extrait éthéré au carbonate de soude, puis on sèche sur du sulfate de soude. On chasse l'éther. On soumet le résidu à la distillation : la majeure partie passe de 130 à 180°, sous 19 mm., sans que l'on puisse noter un point d'ébullition fixe. Ce distillat fixe toujours une certaine quantité de brome. Divers dosages du chlore ont donné des résultats inexacts. D'autre part, ayant remarqué une notable décomposition pendant la distillation, nous avons préféré utiliser le produit brut pour la préparation des bases.

Nous avons aussi préparé l'éther acétique de cette chlorhydrine en utilisant directement le diacétate



comme matière première. .

Préparation de l'éther acétique, du phényl-1, chloro-1, propanol-3 :



$C^6H^5 \cdot CH \cdot (OCOCH^3) \cdot CH^2 \cdot CH^2 \cdot OCOCH^3$ P.M.	
236	29,1 gr.
HCl. gazeux	5,5 gr.

On opère exactement de la même façon que dans l'essai précédent. Il est cependant nécessaire de chauffer à 100°, pendant 14 heures. On remarque qu'en ouvrant le tube, toute odeur d'acide chlorhydrique a disparu. La distillation nous donne un produit qui distille entre 155° et 172° sous 22 mm. Cette portion est distillée de nouveau en 2 fractions : la première ($E_{17} = 145-155^\circ$) contient 11,4 % de chlore ; la deuxième ($E_{17} = 155-162^\circ$) en contient 11,2 %. Elles sont donc à peu près identiques, tandis que l'acétate de la chlorhydrine en exigera 16,7 %. Rendement : 21 grammes.

Nous avons aussi utilisé cet éther acétique pour la préparation des bases.

Il y avait deux constitutions possibles pour cette chlorhydrine.



L'isomère II, préparé par E. Fourneau et M^{me} Ramart-Lucas, est un corps absolument stable et facilement distillable. Il était donc peu probable que notre chlorhydrine lui soit identique. D'autre part les constantes physiques (voir tableau IV), bien distinctes des bases et de leurs dérivés, obtenues de ces deux isomères, ainsi que les preuves que nous apportons dans l'introduction (page 6 et suivantes) nous autorisent à attribuer à notre chlorhydrine la constitution I.

Le tableau IV donne les points de fusion des bases et de leurs dérivés provenant de la chlorhydrine de E. Fourneau et de M^{me} Ramart d'une part, de celles provenant de notre chlorhydrine d'autre part.

Préparation du phényl-1, méthylamino-1, propanol-3 :



$C^6H^5 \cdot CHCl \cdot CH^2 \cdot CH^2OH$ P.M. 170,5	60 grammes
Solution benzénique de monométhylamine à	
13 %	230 cm ³
(Ou solution aqueuse de monométhylamine	
à 31 %	110 cm ³)

TABLEAU IV

Chlorhydrine I	F
$C^6H^5 \cdot CH(NHCH^3) \cdot CH^3 \cdot CH^3OH$	59-60°
Chlorhydrate	95-96°
$C^6H^5 \cdot CH[N(CH^3)^2] \cdot CH^3 \cdot CH^3OH$	liq.
Chlorhydrate	182°
Iodométhylate	158°
Benzoylé	146°
Chlorhydrine II	F
$C^6H^5 \cdot CHOH \cdot CH^2 \cdot CH^3 \cdot NHCH^3$	70°
Chlorhydrate	130°
$C^6H^5 \cdot CHOH \cdot CH^2 \cdot CH^2N(CH^3)^2$	55°
Chlorhydrate	128°
Iodométhylate	118°
Benzoylé	167°

On chauffe le mélange en tube scellé pendant 24 heures à 125°. On filtre la solution benzénique des cristaux de chlorhydrate de monométhylamine qui se sont formés durant la réaction. On traite alors le filtrat par de l'acide chlorhydrique dilué en refroidissant. L'extrait aqueux est lavé au benzène, puis additionné de soude, en refroidissant, pour libérer la base que l'on extrait à l'éther. Sécher sur du sulfate de soude, chasser l'éther. On soumet le résidu à la distillation : la base passe à 160-165° sous 21 mm. Elle cristallise par refroidissement, et, recristallisée dans son poids d'éther de pétrole, elle fond à 59-60° (bâtonnets incolores). Rendement = 10,5 gr.

Dosage acidimétrique :

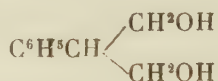
0,0532 gr. Subst. $C^6H^{11}ON$. cm^3 HCl $n/10$: Calculé : 3,21 ; trouvé : 3,21.

On obtient le *chlorhydrate* par la méthode habituelle. Il est nécessaire de le reprendre plusieurs fois par l'acétone anhydre ou par l'alcool absolu, pour le faire cristalliser. C'est une poudre blanche, très hygroscopique. F = 95-96°.

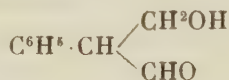
Dosage du Chlore :

0,2276 gr. Subst. : 11,2 cm³ AgNO³ n/10
 C¹⁰H¹⁶ONCl Cl % : Calculé : 17,6 ; trouvé : 17,5

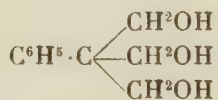
Cette base est donc un isomère de l'éphédrine et l'étude physiologique de son chlorhydrate a un intérêt particulier.

Essai de préparation du phényl-2, propanediol-1-3 :*Condensation du formol avec l'aldéhyde phénylacétique.*

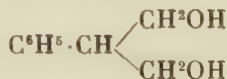
Nous avons essayé d'appliquer à l'aldéhyde phénylacétique la même méthode de condensation avec le formol que nous avons utilisée avec les aldéhydes di-substituées en position 2. Nous pouvions soit condenser une molécule de formol avec une molécule d'aldéhyde pour obtenir l'aldol



soit opérer avec un excès de formol (3 M.) pour parvenir au triol



Il n'est pas probable que cette condensation puisse donner directement le glycol



car selon la loi de Tollens (*loc. cit.*) la formaldéhyde ne réduit le groupe aldéhydique que lorsqu'elle ne peut plus se fixer sur la carbone voisin, c'est-à-dire lorsque celui-ci n'a plus d'hydrogène.

Nous projetions donc de préparer l'aldol



et de le soumettre à la réaction de Cannizaro. Voici comment nous avons opéré :

Aldéhyde phénylacétique P.M. 120 (1 M.)..	60 grammes
Formol à 40 % (I. M.).	30 cm ³
Carbonate de potasse	30 grammes

Lorsque l'on ajoute le carbonate de potasse au mélange des deux aldéhydes, il se produit un très violent échauffement qui provoque l'ébullition dans le flacon. C'est pourquoi il est nécessaire d'ajouter le carbonate de potasse extrêmement lentement, après quoi on agite encore 3 heures mécaniquement. On reprend le mélange de réaction par de l'eau et de l'éther. On sèche la solution éthérée. On chasse l'éther et on distille le résidu : la majeure partie passe de 130 à 160° sous 16 mm.

Nous avons répété cet essai en employant d'autres agents de condensation (borax, diméthylbenzylamine) sans toutefois obtenir un produit à point d'ébullition fixe.

Les résidus de distillation cristallisent dans l'alcool et leur analyse donne les résultats suivants :

Subst. 0,2091 gr. : 0,6085 gr. CO ₂ ; 0,1309 gr. H ₂ O	
(C ⁶ H ⁵ CH ² CHO) ⁿ . C % : calculé : 80,0 ; trouvé : 79,34	
H % : calculé : 6,6 ; trouvé : 6,93.	

Ce n'est donc qu'un produit de polymérisation de l'aldéhyde phénylacétique.

Nous avons rassemblé les distillats (E₁₆ : 130-160°) et nous les avons soumis à l'action de la lessive de potasse à 10 %, en ajoutant suffisamment d'alcool pour obtenir un mélange homogène. Nous avons chauffé ce mélange 3 heures à ébullition. De l'extrait alcalin nous avons isolé de l'alcool phénylacétique ; de l'extrait acide, de l'acide phénylacétique. Nous n'avons pas obtenu de glycol.

Réduction du phénylmalonate d'éthyle par la méthode Bouvault et Blanc ⁽¹⁾ :

Phénylmalonate d'éthyle P. M. 236	118 grammes
Sodium	140 »
Alcool absolu	1200 cm ³

On pèse le sodium, que l'on met de suite dans un ballon bien sec muni d'un long réfrigérant. On ajoute un peu d'alcool absolu pour amorcer la réaction. Puis l'on verse, d'une seule fois, toute la quantité de phénylmalonate d'éthyle additionné du même volume d'alcool absolu. Ensuite, on ajoute par petites portions de 50 cm³ la quantité restante de l'alcool absolu. Pour terminer la réaction, il est nécessaire de chauffer quelques heures au bain-marie ; on détruit les dernières traces de sodium en ajoutant un peu d'alcool dilué, puis de l'eau. On chasse alors l'alcool et l'on extrait la solution aqueuse par de l'éther. On sèche l'extrait étheré sur du sulfate de sodium ; on chasse l'éther. On soumet le résidu à une distillation fractionnée dans un vide partiel. Les têtes sont de l'alcool et à 135° sous 35 mm. passe la majeure partie du résidu : ce n'est que de l'alcool phényléthylque. Il n'y a pas trace de glycol.

On acidule les eaux-mères de l'extrait étheré, puis on extrait de nouveau à l'éther. On sèche la solution étherée sur du sulfate de soude ; on chasse l'éther. Le résidu est cristallin. On le recristallise dans l'alcool. Il fond alors à 74-75°. C'est l'acide phénylacétique (Identification par point de fusion mélangé).

Réduction du tropate d'éthyle par la méthode de Bouvault et Blanc :

Acide tropique P. M. 166	50 grammes
Alcool absolu	150 cm ³
Acide sulfurique conc.	15 grammes

Ce mélange est chauffé 5 heures à reflux au bain-marie. Après avoir chassé l'alcool et ajouté de l'eau, on extrait à l'éther. L'extrait étheré est séché sur du sulfate de soude, et

(¹) BOUVAULT et BLANC, *C. R.*, **136**, 1676 ; **137**, 60 (1903).

par distillation du résidu on obtient 32 grammes de l'éther-sel. Rendement = 56 % de la théorie.

Tropate d'éthyle P. M. 194.....	30 grammes
Sodium	23 »
Alcool absolu	300 cm ³

(selon la méthode de Müller et Rölz ⁽¹⁾ pour la réduction de l'éther glutarique).

La façon de procéder est la même que dans l'essai précédent, mais on emploie donc un gros excès de sodium et il est absolument nécessaire que l'alcool soit fraîchement distillé sur le sodium.

Pour détruire le sodium en excès, on chauffe au bain d'huile pendant quelques heures ; on ajoute alors 100 cm³ d'eau et l'on chauffe de nouveau 1 heure au bain d'huile. On chasse l'alcool dans le vide. Le résidu est alors repris par de l'eau, puis extrait à l'éther. Après avoir séché l'extrait éthéré et chassé l'éther, le résidu est si minime que nous ne pûmes continuer nos essais. Il n'y a donc pas eu de glycol formé.

Si l'on acidifie les eaux-mères de l'extrait éthéré, on peut isoler un acide, que nous avons éthérifié dans le but de l'identifier. L'éther-sel distille à 112-114° sous 14 mm.

Analyse :

0,2559 gr. Subst. :	0,6879 gr. CO ₂ ;	0,1725 gr. H ₂ O.
C ¹⁰ H ¹² O ³ , C % :	calculé 73,16 ;	trouvé 73,3
H % :	calculé 7,31 ;	trouvé 7,4

C'est donc du phenylacétate d'éthyle et non de l'hydratropate d'éthyle, comme on pouvait l'attendre.

Synthèse selon le schéma, page 42).

1) Préparation de C⁴H⁹.O.CH².CHOH.CH²Cl ⁽²⁾ :

Alcool butylique normal (2M) P. M. 74	148 grammes
Epichlorhydrine (1M) P. M. 90.....	90 »
Acide sulfurique concentré	4 cm ³

(¹) MÜLLER et RÖLZ, M. 50, 105 (1928).

(²) FOURNEAU et RIBAS, Bl. (4), 39, 1584 (1926).

On chauffe le mélange à reflux pendant un minimum de 4 heures, puis on ajoute 6 grammes de carbonate de baryum et l'on distille dans le vide. On récupère tout d'abord l'alcool butylique excédent. La chorhydrine passe à 105° sous 14 mm. Rendement : 107 grammes, soit 66 % de la théorie (calculé sur l'épichorhydrine).

Dosage de chlore :

0,2104 gr. Subst. : 13,25 cm³ AgNO³ *n*/10
 C⁴H¹⁰OCl. Cl % : Calculé : 21,30 ; trouvé : 22,33.
 (Fourneau et Ribas : trouvé : 22,6).

O
 / \
 2) Préparation de C⁴H⁹.O.CH².CH.CH² :

A	{ Chlorhydrine P. M. = 166,5	100,3 gr.
	{ Alcool absolu	150 cm ³
B	{ Soude 10 <i>n</i>	66 »
	{ Alcool absolu	60 »

On verse B dans A et on laisse plusieurs heures en contact ; on ajoute alors beaucoup d'eau pour extraire ensuite à l'éther l'huile qui surnage et qui est l'oxyde d'éthylène. On sèche la solution éthérée sur du sulfate de soude et l'on chasse l'éther. On soumet le résidu à la distillation fractionnée : l'oxyde d'éthylène passe à 80-81° sous 33 mm. Rendement : 43 grammes, soit 55 % de la théorie.

3) Préparation de CHOH.(CH².O.C⁴H⁹)² :

Oxyde d'éthylène PM = 130	104 grammes
Alcool butylique PM = 74.....	120,6 gr.
Acide sulfurique concentré	4,8 gr.

On chauffe le mélange à reflux durant 6 heures. On ajoute 12 grammes de carbonate de baryum et on distille. L'éther passe à 127-132° sous 15 mm. Rendement : 92 grammes, soit 55 % de la théorie.

4) Préparation de $\text{CHCl}(\text{CH}^2.\text{O}.\text{C}^4\text{H}^9)^2$:

$\text{CHOH}.\text{(CH}^2.\text{O}.\text{C}^4\text{H}^9\text{)}^2$ P. M. 204	40,8 gr.
Pyridine PM. 79	15,8 "
Chlorure de thionyle	23,8 "

On chauffe le mélange pendant 3 heures à 115° . On ajoute alors de l'eau, puis on extrait à l'éther. L'extrait étheré est séché sur du sulfate de soude et on chasse l'éther. On soumet le résidu à la distillation : le dérivé chloré passe à $120-135^\circ$ sous 18 mm. Rendement : 22 grammes, soit 59 % de la théorie.

Dosage du chlore :

$\text{C}^{11}\text{H}^{22}\text{O}^2\text{Cl}$. Cl % : Calculé : 15,9 ; trouvé : 16,5.

5) Essai de préparation de $\text{C}^6\text{H}^5\text{CH}.\text{(CH}^2\text{OC}^4\text{H}^9\text{)}^2$:

A	Bromobenzène P. M. 157	13,5 gr.
	Magnésium	2 grammes
	Ether anhydre	100 cm^3
B	$\text{ClCH}.\text{(CH}^2.\text{O}.\text{C}^4\text{H}^9\text{)}^2$ P. M. 222,5	20 grammes
	Ether anhydre	20 "

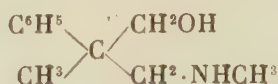
On verse peu à peu B dans A ; il se produit un léger échauffement, On chasse l'éther et on ajoute 100 cm^3 . de toluène ; on chauffe 5 heures à $110-115^\circ$. On reprend le mélange réactionnel par de l'eau, de la glace et de l'acide sulfurique dilué. Puis on extrait à l'éther ; on sèche sur du sulfate de soude et l'on chasse l'éther. Par distillation on ne récupère que du dérivé chloré : $\text{E}_{20} = 125-135^\circ$.

Dans un autre essai où l'on a chauffé le mélange de magnésien et de produit chloré à $130-140^\circ$ pendant cinq heures sans ajouter de toluène, nous avons obtenu un produit ($\text{E}_{20} = 130-150^\circ$) qui contenait 9 % de chlore. Nous ne l'avons pas étudié de plus près. Le dérivé iodé correspondant, préparé par action de l'iodure de sodium sec en milieu acétonique sur le dérivé chloré, ne réagit pas non plus sur le magnésien.

Ayant répété ces essais plusieurs fois en variant les conditions sans toutefois obtenir de meilleurs résultats, nous les avons abandonnés.

Synthèse d'un homologue de l'éphédrine

Préparation du phényl-2, méthyl-2, méthylamino-3, propanol-1.



Nous avons décrit à la page 14 la préparation du phényl-2 méthyl-2, propanediol-1-3, et à la page 26 celle de l'éther acétique de sa bromhydrine. Voici dans quelles conditions nous avons obtenu la base.

(C ⁶ H ⁵). (CH ³). C. (CH ² Br). (CH ² .COCH ³)	P.M.
229	23 grammes
Solution benzénique de monométhylamine à	
13 %	80 cm ³

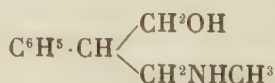
On chauffe en tubes scellés à 150° pendant 24 heures. On essore le bromhydrate de monométhylamine et l'on isole la base de la façon habituelle. Elle distille à 142-148° sous 12 mm. Cette huile se teinte légèrement en violet, après quelque temps de repos. Rendement : 8 grammes, soit 45 % de la théorie.

Dosage acidimétrique :

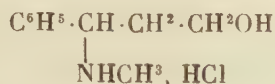
0,2164 gr. Subst. C¹¹H¹⁷ON. cm³ HCl *n*/10 : Calculé : 12,1 ; trouvé : 12,1

On obtient le *chlorhydrate* par la méthode habituelle. Recristallisé plusieurs fois dans l'alcool, il fond à 119°.

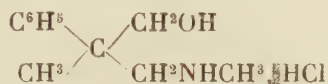
Cette base est donc l'homologue de l'isomère de l'éphédrine



que l'on ne connaît pas encore.

ESSAIS PHARMACOLOGIQUES ⁽¹⁾*Produit 607*

Ce produit n'a aucune action sympathomimétique.

Produit 610

Ce produit agit sur la pression artérielle du chien en donnant de l'hypertension durable (4 centimètres) à la dose de 2 milligrammes par kilogramme.

L'expérience a été faite sur un chien de 5,500 kgr. qui avait reçu de l'atropine (paralyse du pneumogastrique) et qui répondait bien à l'injection de 0,05 mgr. d'adrénaline (peu sensible). A la dose de 5 milligrammes par kilogramme, l'hypertension est très faible. Ce produit agit certainement sur les fibres musculaires, donc sur le myocarde et paraît être, à ce point de vue, plus tonique que l'éphédrine.

(¹) Essais effectués par M^{lle} J. LÉVY, Chef du Laboratoire de M. le Professeur Tiffeneau, à la Faculté de Médecine de Paris.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
<i>Aminoalcools à fonction alcoolique primaire.</i>	
Partie théorique	1
Partie expérimentale	12
Glycols diprimaires	12
Quelques aldols	18
Acétobromhydrines	24
Aminoalcools et dérivés	29
Essais pharmacologiques	37
 <i>Isomère et homologue de l'éphédrine.</i>	
Partie théorique	41
Partie expérimentale	44
Un isomère de l'éphédrine	44
Essais de préparation de $C^6H^6 \cdot CH(CH^2OH)^2$	50
Un homologue de l'éphédrine	56
Essais pharmacologiques	57

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

POTENTIELS D'OXYDO-RÉDUCTION
DANS LES SYSTÈMES ORGANIQUES

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 7 Avril 1930.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

CH. MAURAIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

IMPRIMERIE DES PRESSES UNIVERSITAIRES DE FRANCE,
Paris-Saint-Amand. — 18-4-1930.
